

PCT

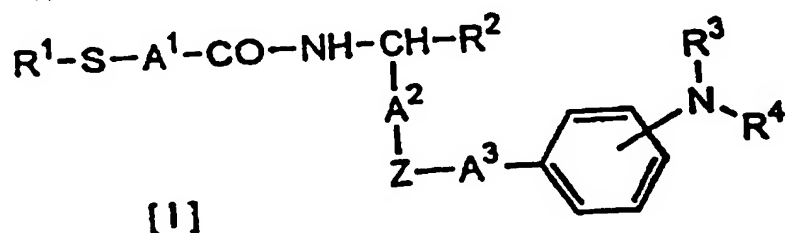


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07C 323/59, 323/60, 327/32, A61K 31/16, 31/19, 31/22	A1	(11) 国際公開番号 WO96/27585 (43) 国際公開日 1996年9月12日(12.09.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/00521 (22) 国際出願日 1996年3月5日(05.03.96) (30) 優先権データ 特願平7/46816 1995年3月7日(07.03.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒533 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 河嶋洋一(KAWASHIMA, Yoichi)[JP/JP] 〒610-11 京都府京都市西京区大原野西境谷町3丁目8番54号 Kyoto, (JP) 堀内正人(HORIUCHI, Masato)[JP/JP] 〒566 大阪府摂津市南別府町9番3-1306号 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 岸本瑛之助, 外(KISHIMOTO, Einosuke et al.) 〒542 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目13番18号 イナビル3階 Osaka, (JP)		(81) 指定国 CA, CN, FI, KR, NO, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : NOVEL AMINO ACID DERIVATIVES HAVING N,N-DIALKYLAMINOPHENYL GROUP (54) 発明の名称 N,N-ジアルキルアミノフェニル基を有する新規アミノ酸誘導体 <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} R^1-S-A^1-CO-NH-CH-R^2 \\ \\ A^2 \\ \\ Z-A^3-\text{C}_6\text{H}_4-N(R^3)(R^4) \end{array} \quad (I)$ </div> (57) Abstract Novel amino acid derivatives having an N,N-dialkylaminophenyl group represented by general formula (I), wherein R ¹ represents hydrogen, lower alkyl, phenyl lower alkyl, lower alkanoyl or benzoyl, provided that the phenyl ring in the phenyl lower alkyl or benzoyl may be substituted by halogeno, lower alkyl or lower alkoxy; R ² represents carboxyl optionally converted into ester, amide or hydroxamic acid; R ³ represents lower alkyl; R ⁴ represents lower alkyl; A ¹ represents lower alkylene optionally substituted by phenyl, provided that the phenyl group may be substituted by halogeno, lower alkyl or lower alkoxy; A ² represents lower alkylene; A ³ represents lower alkylene; and Z represents S or O. The compounds have inhibitory effects on LTA and hydrolase and are useful as a drug, in particular, a remedy for diseases in which LTB ₄ participates such as rheumatism, psoriasis, inflammatory intestinal diseases, gout, cystic fibrosis, etc.		

(57) 要約

本発明は、下記一般式〔I〕で表される、N, N-ジアルキルアミノフェニル基を有する新規アミノ酸誘導体である。



〔式中、R¹ は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルカノイル基またはベンゾイル基を示し、該フェニル低級アルキル基および該ベンゾイル基のフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されていてもよい。

R² はエステル、アミドまたはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基を示す。

R³ は低級アルキル基を示す。

R⁴ は低級アルキル基を示す。

A¹ はフェニル基で置換されていてもよい低級アルキレン基を示し、該フェニル基はハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されていてもよい。

A² は低級アルキレン基を示す。

A³ は低級アルキレン基を示す。

Z は硫黄原子または酸素原子を示す。〕

この化合物は、LTA、ヒドロラーゼに対して阻害作用を有し、医薬、特にLTB₄ が関与する疾患であるリウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、痛風、嚢胞性線維症等の炎症性疾患の治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL アルバニア
AM アーメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA バスニア・ヘルツェゴビナ
BB ベネズエラ
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CC コモロ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ

DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GB イギリス
GE ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IL イスラエル
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
KZ カザフスタン

LI リヒテンシュタイン
LK セシリア
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ共和国
MG マダガスカル
MK マケドニア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド

PT ポルトガル
PR プラトン
RO ルーマニア
RS ロシア連邦
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロベニア
SK スロバキア
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャド
TG トーゴ
TH タイ
TM トルコ
TR トルクメニスタン
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US アメリカ合衆国
UZ ウズベキスタン
VN ヴェトナム

明細書

N, N-ジアルキルアミノフェニル基

を有する新規アミノ酸誘導体

5

技術分野

本発明はロイコトリエンA₄ヒドロラーゼに対して阻害作用を有し、リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、痛風、囊胞性線維症等の炎症性疾患の治療剤などの医薬として有用な、側鎖

10 にN, N-ジアルキルアミノフェニル基が導入された、新規含硫黄および含酸素アミノ酸誘導体に関するものである。

背景技術

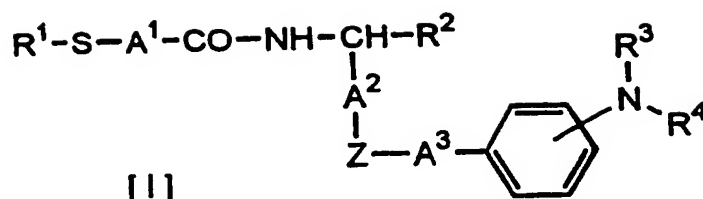
エポキシドヒドロラーゼの一つであるロイコトリエンA₄

15 (以下、LTA₄と略記する)ヒドロラーゼは、活性中心に亜鉛を必要とする金属含有酵素である。

LTA₄ヒドロラーゼは、LTA₄から強力な前起炎物質であるロイコトリエンB₄(以下、LTB₄と略記する)への生化学的変換の触媒的役割を果たす。

20 LTB₄は5-リポキシゲナーゼ経路中において生成するアラキドン酸代謝物で、肥満細胞、好中球、単球、マクロファージ等を含む種々の細胞で生合成され、炎症の重要なメディエーターとしての役割を担っている。LTB₄は白血球の走化性、凝集、脱顆粒および多形核白血球の蓄積を誘導し、

25 血管透過性および浮腫形成を亢進させる。そのため、炎症性疾患、例えば、リウマチ(J. Clin. Invest., 66, 116-117 (1980))、乾癬(Br. J. Pharmacol., 83, 313-317 (1984))、炎症性腸疾患(Gastroenterology, 86, 453-460 (1984))、



- 5 [式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルカノイル基またはベンゾイル基を示し、該フェニル低級アルキル基および該ベンゾイル基のフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されていてもよい。
- 10 R^2 はエステル、アミドまたはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基を示す。
 R^3 は低級アルキル基を示す。
 R^4 は低級アルキル基を示す。
 A^1 はフェニル基で置換されていてもよい低級アルキレン基を示し、該フェニル基はハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されていてもよい。
- 15 A^2 は低級アルキレン基を示す。
 A^3 は低級アルキレン基を示す。
 Z は硫黄原子または酸素原子を示す。以下同じ。]
- 20 上記で規定する基を詳しく説明する。ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。低級アルキルとはメチル、エチル、プロピル、ヘキシル、イソプロピル、tert.-ブチル等の1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキルを示す。
- 25 低級アルカノイルとはアセチル、プロピオニル、ブチリル、ヘキサノイル、イソブチリル、ピバロイル等の2～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルカノイルを示す。低級アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、

94)) が報告されている。しかしながら、これらの報告に記載されている化合物におけるアミノ酸側鎖のフェニル環は無置換であり、フェニル環に置換基が導入された化合物についての記載はない。

5

上記のように、側鎖に無置換のフェニル環を有する含硫黄アミノ酸誘導体については種々の研究がなされているが、そのフェニル環にN, N-ジアルキルアミノ基を導入した含硫黄および含酸素アミノ酸誘導体については未だ研究されてお
10 らず、この化合物の合成研究およびその薬理作用、特にLTA₄ヒドロラーゼに対する作用についての研究は非常に興味ある課題であった。

発明の開示

15 本発明者等はアミノ酸誘導体側鎖のフェニル環に着目し、そのフェニル環にN, N-ジアルキルアミノ基を導入した新規アミノ酸誘導体である、下記一般式〔I〕で示される化合物およびその塩類（以下、本発明化合物とする）の合成を行い、その薬理作用を検討した。LTA₄ヒドロラーゼの基質
20 であるLTA₄を用いて、酵素反応で生じるLTB₄量を指標として検討した結果、本発明化合物がLTA₄ヒドロラーゼに対し強い阻害活性を有することが見いだされた。本発明化合物は、医薬、特にリウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、痛風、
25 が期待される。

5 ブトキシ、ヘキシルオキシ、イソプロポキシ、tert.-ブトキシ
シ等の1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルコ
キシを示す。低級アルキレンとはメチレン、エチレン、トリ
メチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレ
ン、メチルメチレン、プロピレン、エチルエチレン、ジメチ
ルエチレン、プロピルエチレン、イソプロピルエチレン、メ
チルトリメチレン等の1～6個の炭素原子を有する直鎖また
は分枝のアルキレンを示す。

10 エステルとは、メチルエステル、エチルエステル、ヘキシ
ルエステル、イソプロピルエステル、tert.-ブチルエステル
等の低級アルキルエステル、ベンジルエステル等のフェニル
低級アルキルエステルなどのようにカルボン酸のエステルと
して汎用されるものを示す。アミドとは、アンモニアとのア
ミド、メチルアミン、ジメチルアミンやエチルアミン等の低
15 級アルキルアミンとのアミド、ベンジルアミン等のフェニル
低級アルキルアミンとのアミドなどのようにカルボン酸のア
ミドとして汎用されるものを示す。

20 本発明化合物における塩類とは医薬として許容される塩で
あれば特に制限はなく、塩酸、硝酸、硫酸等の無機酸との塩、
また、ナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属
またはアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、ジエチル
アミン、トリエタノールアミン塩等の有機アミンとの塩など
が挙げられる。また、本発明化合物は水和物の形態をとって
いてもよい。

25 ところで、医薬品として用いられる化合物においては、生
体内における吸収促進および持続性向上、製剤化する上での
安定化などを目的として、カルボン酸のエステル化等のプロ
ドラッグ化や、製造手段として、すなわち合成中間体として

それらの誘導体を用いる技術も汎用されている。従って、本発明においてもカルボキシル基はカルボン酸の汎用誘導体であるエステルやアミドの形に変換されていてもよい。

- 5 本発明化合物のうち、好ましい例としては、下記のものが挙げられる。
- ・上記一般式 [I] において、 R^1 が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルカノイル基またはベンゾイル基を示し、該フェニル低級アルキル基および該ベ
- 10 ンゾイル基のフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されていてもよく、 R^2 が低級アルキルエステルもしくはフェニル低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；アンモニア、低級アルキルアミンもしくはフェニル低級アルキルアミンとのアミ
- 15 ドに変換されていてもよいカルボキシル基；またはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基を示し、該フェニル低級アルキルエステルおよび該フェニル低級アルキルアミンのフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、
- 20 ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基または低級アルカノイルアミノ基で置換されていてもよく、 R^3 および R^4 が低級アルキル基を示し、 A^1 がフェニル基で置換されていてもよい低級アルキレン基を示し、該フェニル基はハロゲン
- 25 原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されていてもよく、 A^2 および A^3 が低級アルキレン基を示し、 Z が硫黄原子または酸素原子を示す、化合物 (a) およびその塩類。
- ・化合物 (a) およびその塩類に属するもののうち、特に、

次の化合物が例示される。

- ・化合物 (a) において、 R^1 が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基またはベンゾイル基を示す、化合物およびその塩類。
- 5 ・化合物 (a) において、 R^1 が水素原子、メチル基、ベンジル基またはベンゾイル基を示す、化合物およびその塩類。
 - ・化合物 (a) において、 R^1 が水素原子を示す、化合物およびその塩類。
 - ・化合物 (a) において、 R^2 が低級アルキルエステルもしくはフェニル低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；または低級アルキルアミンもしくはフェニル低級アルキルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示す、化合物およびその塩類。
- 10 ・化合物 (a) において、 R^2 が低級アルキルエステルもしくはフェニル低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；または低級アルキルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示す、化合物およびその塩類。
- 15 ・化合物 (a) において、 R^2 がエチルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；またはメチルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示す、化合物およびその塩類。
- 20 ・化合物 (a) において、 R^2 がエチルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；またはメチルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示す、化合物およびその塩類。
- 25 ・化合物 (a) において、 R^2 がエチルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を示す、化合物およびその塩類。
 - ・化合物 (a) において、 R^3 および R^4 が同一もしくは異なってメチル基またはエチル基を示す、化合物およびその塩類。

類。

・化合物 (a) において、 A^1 がフェニル基で置換されていてもよい低級アルキレン基を示す、化合物およびその塩類。

5 ・化合物 (a) において、 A^1 がメチレン基、メチルメチレン基、エチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、プロピルエチレン基、イソプロピルエチレン基、ベンジルエチレン基、フェネチルエチレン基、トリメチレン基またはメチルトリメチレン基を示す、化合物およびその塩類。

10 ・化合物 (a) において、 A^1 がメチレン基、エチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、プロピルエチレン基、イソプロピルエチレン基またはフェネチルエチレン基を示す、化合物およびその塩類。

・化合物 (a) において、Z が硫黄原子を示す、化合物およびその塩類。

15 ・化合物 (a) において、 R^1 が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基またはベンゾイル基を、 R^2 が低級アルキルエステルもしくはフェニル低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシ基；または低級アルキルアミンもしくはフェニル低級アルキルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシ基を示す、化合物およびその塩類。

20 ・化合物 (a) において、 R^1 が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基またはベンゾイル基を、 R^2 が低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシ基；または低級アルキルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシ基を示す、化合物およびその塩類。

25 ・化合物 (a) において、 R^1 が水素原子、メチル基、ベンジル基またはベンゾイル基を、 R^2 がエチルエステルに変換

されていてもよいカルボキシル基；またはメチルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示す、化合物およびその塩類。

- 5 ・化合物（a）において、 R^1 が水素原子を、 R^2 が低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を、 Z が硫黄原子を示す、化合物およびその塩類。

・化合物（a）において、 R^1 が水素原子を、 R^2 がエチルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を、 Z が硫黄原子を示す、化合物およびその塩類。

- 10 本発明化合物の好ましい例として、さらに下記のものが挙げられる。

- ・上記一般式〔I〕において、 R^1 が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基またはベンゾイル基を示し、 R^2 が低級アルキルエステルもしくはフェニル低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；または低級アルキルアミンもしくはフェニル低級アルキルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示し、 R^3 および R^4 が低級アルキル基を示し、 A^1 がフェニル基で置換されていてもよい低級アルキレン基を、 A^2 および A^3 が低級アルキレン基を示し、 Z が硫黄原子または酸素原子を示す、化合物（b）およびその塩類。
- 15
- 20

- ・上記一般式〔I〕において、 R^1 が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基またはベンゾイル基を、 R^2 が低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；または低級アルキルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を、 R^3 および R^4 が低級アルキル基を示し、 A^1 がフェニル基で置換されていてもよい低級アルキレン基を、 A^2 および A^3 が低級アルキレン基を示し、
- 25

Zが硫黄原子または酸素原子を示す、化合物(c)およびその塩類。

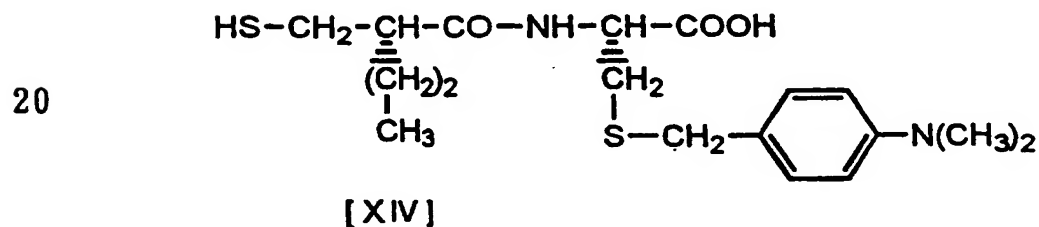
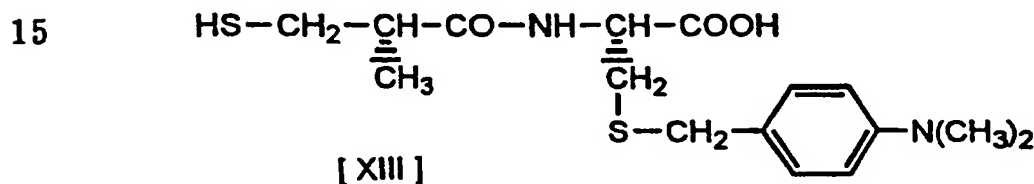
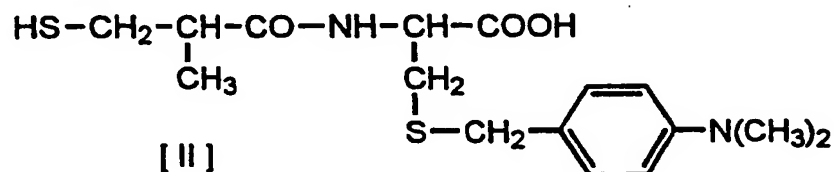
- 5 ・化合物(c)において、 R^1 が水素原子、メチル基、ベンジル基またはベンゾイル基を、 R^2 がエチルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；またはメチルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を、 R^3 および R^4 が同一もしくは異なってメチル基またはエチル基を示し、 A^1 がメチレン基、メチルメチレン基、エチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、プロピルエチレン基、イソ
- 10 プロピルエチレン基、ベンジルエチレン基、フェネチルエチレン基、トリメチレン基またはメチルトリメチレン基を、 A^2 がメチレン基またはエチレン基を、 A^3 がメチレン基を示す、化合物およびその塩類。

- 15 ・上記一般式[I]において、 R^1 が水素原子を、 R^2 が低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を、 R^3 および R^4 が低級アルキル基を示し、 A^1 がフェニル基で置換されていてもよい低級アルキレン基を、 A^2 および A^3 が低級アルキレン基を示し、Zが硫黄原子を示す、化合物(d)およびその塩類。

- 20 ・化合物(d)において、 R^2 がエチルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を、 R^3 がメチル基またはエチル基を、 R^4 がメチル基またはエチル基を示し、 A^1 がメチレン基、エチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、プロピルエチレン基、イソプロピルエチレン基またはフェネチルエチレン基を、 A^2 および A^3 がともにメチレン基を示す、
- 25 化合物およびその塩類。

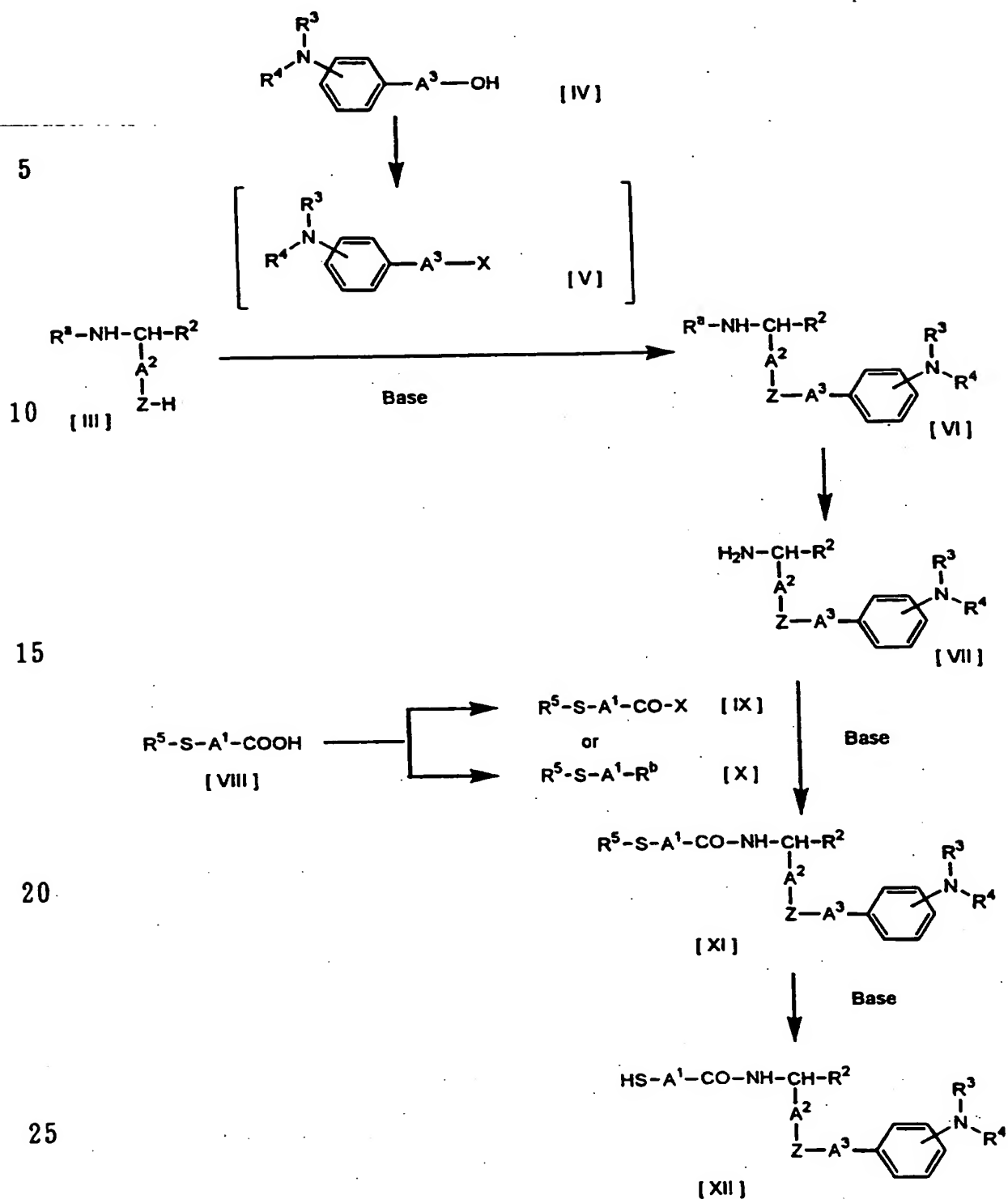
本発明の好ましい化合物の具体例として、下記式[II]で表される3-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ]

- 2 - (3-メルカプト-2-メチルプロピオニルアミノ)
 プロピオン酸およびその塩類、およびその塩類、ならびに単
 一の光学異性体、単一のジアステレオ異性体、例えば下記式
 [XIII]で表される (2R) - 3 - [4 - (N, N-ジメチル
 5 アミノ) ベンジルチオ] - 2 - [(2S) - 3-メルカプト
 - 2-メチルプロピオニルアミノ] プロピオン酸、さらには
 下記式 [XIV]で表される (2R) - 3 - [4 - (N, N-ジ
 メチルアミノ) ベンジルチオ] - 2 - [(2S) - 3-メル
 カプト-2-プロピルプロピオニルアミノ] プロピオン酸お
 10 よびその塩類が挙げられる。



本発明化合物の代表的な合成法を下記に示す。

25



[式中、 R^5 は低級アルカノイル基またはベンゾイル基を示し、該ベンゾイル基のフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されていてもよい。

R^a はアミノ酸のアミノ保護基を示す。

5 R^b はカルボン酸の活性エステルを示す。

X はハロゲン原子を示す。]

上記で新たに規定した基をさらに詳しく説明すると、アミノ酸のアミノ保護基とは、tert.-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等のウレタン型保護基；ホルミル基等のアシル型保護基；またはトリチル基等のアルキル型保護基などのようにアミノ酸のアミノ保護基として汎用されるものを示す。活性エステルとは、4-ニトロフェニルエステルまたはN-ヒドロキシスクシンイミドエステル等のように
10 アミノ酸の活性エステルとして汎用されるものを示す。
15

上記式 [III] で表される化合物を、式 [IV] で表される化合物から導かれる式 [V] で表される化合物と塩基存在下で反応させて、式 [VI] で表される化合物に導き、続いて化合物 [VI] からアミノ保護基 R^a を除去して式 [VII] で表される化合物を得る。次いで、式 [VIII] で表される化合物を式 [IX] で表される酸ハロゲン化物または式 [X] で表される活性エステル体
20 に導き、化合物 [IX] または [X] を上記化合物 [VII] と塩基存在下で反応させることにより、 R^1 が低級アルカノイル基またはベンゾイル基（そのフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されていてもよい）である本発明化合物（式 [XI]）を得る。次いで塩基存在下で低級アルカノイル基、またはフェニル環がハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されてい
25

てもよいベンゾイル基を化合物[XI]から除去して、 R^1 が水素原子である本発明化合物（式[XII]）を得る。

また、本発明化合物のカルボキシル基は、必要に応じて汎用される方法を用いてエステルに変換することができる。逆に、エステルは、汎用される方法を用いて加水分解させ、カルボン酸とすることができる。

上記の方法によって得られた化合物は、常法により前述の様な塩類とすることができる。

一般式[I]で表される化合物にはジアステレオ異性体および光学異性体が存在するが、それらはすべて本発明に含まれる。光学活性な原料を用いると単一のジアステレオ異性体および光学異性体を得られるが、ラセミ体を原料として用いた場合には、汎用される方法、例えば光学分割剤等を用いる方法により各異性体を分離することができる。

15 本発明化合物の有用性を調べるべく、本発明化合物のLTA₄ヒドロラーゼに対する作用を検討した。詳細については後述の薬理試験の項で示すが、基質としてLTA₄を用いて酵素反応で生じるLTB₄量を指標として検討した結果、本発明化合物はLTA₄ヒドロラーゼに対し強い阻害活性を示した。このことから、本発明化合物は酵素反応によって生じるLTB₄が関与する幅広い疾患に有用である。

本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤等が挙げられ、汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤であれば、乳糖、結晶セルロース、デンプン、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン

等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、カルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜等の皮膜剤などを必要に応じて加えればよい。

本発明化合物の投与量は症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、経口剤であれば通常1日当り0.1～5000mg、好ましくは1～1000mgを1回または数回に分けて投与すればよい。

10

発明を実施するための最良の形態

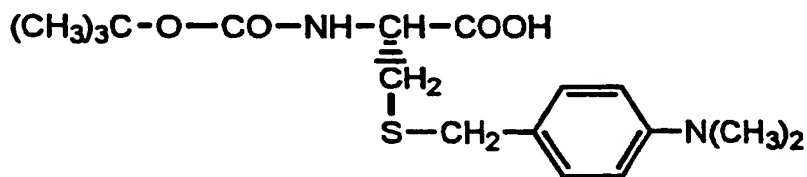
以下に、本発明化合物の製造例、製剤例および薬理試験の結果を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

15 [製造例]

参考例 1

(2R)-2-tert.-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ]プロピオン酸 (参考化合物 1-1)

20



4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルアルコール (2.0g) を 47% 臭化水素酸 (13.5ml) に溶解させ、封管中、120～130℃で2時間30分攪拌する。反応液を減圧濃縮し油状物を得る。次いで、N-tert.-ブトキシカルボニル-L-システインジシクロヘキシルアミン塩 (2.42

- g) に、5%クエン酸水溶液 (30 ml) を加え、塩化メチレン (30 ml) で抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥することによって N-tert.-ブトキシカルボニル-L-システインの塩化メチレン溶液を得る。
- 5 この溶液に、氷冷下、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (4.7 ml) を加え、混合物を先に得られている油状物に攪拌しながら加え、攪拌を室温で2時間30分続ける。反応液を減圧濃縮して塩化メチレンを留去し、5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を5%クエン酸水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 1.32 g (62.0%) を得る。

参考化合物 1-9 の光学異性体

- 15 $[\alpha]_D^{20} -29.8^\circ$ (c=1.0, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3415, 2978, 1711, 1613, 1520, 1246, 1166, 1050

参考例 1 と同様に操作し、下記化合物を得る。

- 20 • (2R) - 2-tert.-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(N-エチル-N-メチルアミノ)ベンジルチオ]プロピオン酸 (参考化合物 1-2)
- 25 • (2R) - 2-tert.-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(N-イソプロピル-N-メチルアミノ)ベンジルチオ]プロピオン酸 (参考化合物 1-3)

• (2R) - 2-tert.-ブトキシカルボニルアミノ-3-

[4- (N-tert.-ブチル-N-メチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (参考化合物 1-4)

• (2R) - 2-tert.-ブトキシカルボニルアミノ-3-
5 [4- (N, N-ジエチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (参考化合物 1-5)

$[\alpha]_D^{20} - 26.6^\circ$ (c = 0.47, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3428, 2976, 1710, 1612, 1519, 1368, 1167, 1056, 75

10 5

• (2S) - 2-tert.-ブトキシカルボニルアミノ-4-
[4- (N, N-ジメチルアミノ) ベンジルチオ] 酪酸 (参考化合物 1-6)

15 $[\alpha]_D^{20} - 9.5^\circ$ (c = 0.34, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3325, 2976, 2930, 1709, 1520, 1227, 1165, 1050

• (2S) - 2-tert.-ブトキシカルボニルアミノ-6-
20 [4- (N, N-ジメチルアミノ) ベンジルチオ] ヘキサン酸 (参考化合物 1-7)

• (2R) - 2-tert.-ブトキシカルボニルアミノ-3-
[3- (N, N-ジメチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン
25 酸 (参考化合物 1-8)

$[\alpha]_D^{20} - 38.5^\circ$ (c = 0.48, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3332, 1709, 1580, 1392, 1337, 1246

- (2S) - 2 - tert.-ブトキシカルボニルアミノ - 3 -
[4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオ
ン酸 (参考化合物 1 - 9)

5 参考化合物 1 - 1 の光学異性体

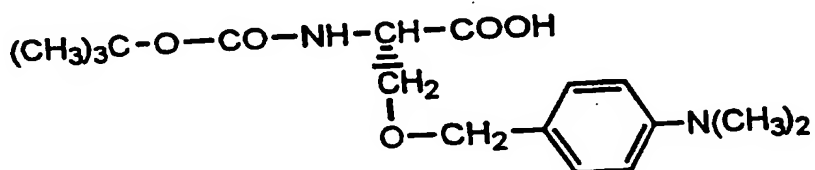
$[\alpha]_D^{20} + 34.1^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3322, 2977, 2930,
1713, 1613, 1520, 1392, 1246, 11
65, 1056

10

参考例 2

(2S) - 2 - tert.-ブトキシカルボニルアミノ - 3 -
[4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルオキシ] プロピ
オン酸 (参考化合物 2 - 1)

15



- 4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルアルコール (1.
20 62 g) を 47% 臭化水素酸 (11.1 ml) に溶解し、封
管中、120 ~ 130 °C で 1 時間 30 分攪拌する。反応液を
減圧濃縮し、油状物を得る。次いで、氷冷下、60% 水素化
ナトリウム (1.25 g) のジメチルホルムアミド (10 ml
1) 懸濁液に、N - tert.-ブトキシカルボニル - L - セリン
25 (2 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を滴下し、
さらに 40 分間攪拌する。混合液を先に得られている油状物
に攪拌しながら加えた後、室温で 1 時間 30 分攪拌する。反
応液に N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.68 ml)

を加え、さらに室温で2日間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで洗浄する。水層を10%クエン酸水溶液添加によって酸性とし、ジエチルエーテルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗
5 浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物240mg(7.3%)を得る。

参考化合物2-7の光学異性体

IR (Film, cm^{-1}) 3648, 3433, 1708,
10 1520, 1165, 1059

参考例2と同様に操作し、下記化合物を得る。

・ (2S) - 2-tert.-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(N-エチル-N-メチルアミノ)ベンジルオキシ]
15 プロピオン酸 (参考化合物2-2)

・ (2S) - 2-tert.-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(N,N-ジエチルアミノ)ベンジルオキシ] プロピ
オン酸 (参考化合物2-3)

20
・ (2S) - 2-tert.-ブトキシカルボニルアミノ-4-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルオキシ] 酪酸
(参考化合物2-4)

25
・ (2S) - 2-tert.-ブトキシカルボニルアミノ-6-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルオキシ] ヘキサ
ン酸 (参考化合物2-5)

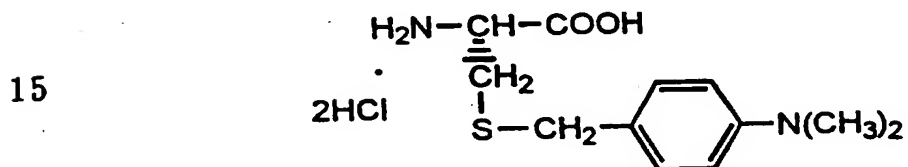
• (2S) - 2 - tert.-ブトキシカルボニルアミノ - 3 -
[3 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルオキシ] プロピ
オン酸 (参考化合物 2 - 6)

5 • (2R) - 2 - tert.-ブトキシカルボニルアミノ - 3 -
[4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルオキシ] プロピ
オン酸 (参考化合物 2 - 7)

参考化合物 2 - 1 の光学異性体

10 参考例 3

(2R) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (N, N - ジメチルア
ミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸二塩酸塩 (参考化合物 3
- 1)



氷冷下、(2R) - 2 - tert.-ブトキシカルボニルアミノ
- 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルチオ] プ
20 ロピオン酸 (参考化合物 1 - 1、1.0 g) にアニソール
(613 μ l) および 4 N 塩酸 / ジオキサン (10 ml) を
加え、室温で 1 時間攪拌する。反応液を減圧濃縮した後、得
られる油状物をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 0.
84 g (91.0%) を得る。

25 参考化合物 3 - 14 の光学異性体

$[\alpha]_D^{20} - 19.6^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3397, 2906, 1966,
1741, 1606

参考例 3 と同様に操作し、下記化合物を得る。

- 5 • (2R) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (N - エチル - N - メチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸二塩酸塩 (参考化合物 3 - 2)

- (2R) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (N - イソプロピル - N - メチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸二塩酸塩 (参考化合物 3 - 3)

10

- (2R) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (N - tert.-ブチル - N - メチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸二塩酸塩 (参考化合物 3 - 4)

- 15 • (2R) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (N, N - ジエチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸二塩酸塩 (参考化合物 3 - 5)

- 20 • (2S) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルチオ] 酪酸二塩酸塩 (参考化合物 3 - 6)

$[\alpha]_D^{20} + 13.6^\circ$ ($c = 0.53$, メタノール)
IR (KBr, cm^{-1}) 2920, 2023, 1735, 1604, 1510, 1204, 1131

- 25 • (2S) - 2 - アミノ - 6 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルチオ] ヘキサン酸二塩酸塩 (参考化合物 3 - 7)

- ・ (2S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルオキシ] プロピオン酸二塩酸塩 (参考化合物 3 - 8)

参考化合物 3 - 1.6 の光学異性体

5

- ・ (2S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (N - エチル - N - メチルアミノ) ベンジルオキシ] プロピオン酸二塩酸塩 (参考化合物 3 - 9)

- 10 ・ (2S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (N, N - ジエチルアミノ) ベンジルオキシ] プロピオン酸二塩酸塩 (参考化合物 3 - 10)

- 15 ・ (2S) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルオキシ] 酪酸二塩酸塩 (参考化合物 3 - 11)

- ・ (2S) - 2 - アミノ - 6 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルオキシ] ヘキサン酸二塩酸塩 (参考化合物 3 - 12)

20

- ・ (2R) - 2 - アミノ - 3 - [3 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸二塩酸塩 (参考化合物 3 - 13)

- 25 $[\alpha]_D^{20} - 32.1^\circ$ (c = 0.52, メタノール)
IR (KBr, cm^{-1}) 3408, 2858, 1743, 1595, 1502

- ・ (2S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (N, N - ジメチルア

ミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (参考化合物 3-1-4)
 $[\alpha]_D^{20} + 18.3^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3410, 2917, 2003,
 1739, 1616, 1324

5 参考化合物 3-1 の光学異性体

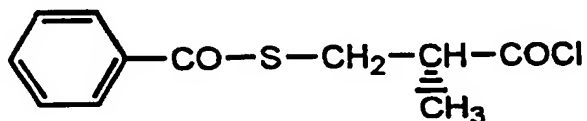
• (2R) - 2-アミノ-3- [3- (N, N-ジメチルア
 ミノ) ベンジルオキシ] プロピオン酸 (参考化合物 3-15)

10 • (2S) - 2-アミノ-3- [4- (N, N-ジメチルア
 ミノ) ベンジルオキシ] プロピオン酸 (参考化合物 3-16)

参考化合物 3-8 の光学異性体

参考例 4

15 (2S) - 3-ベンゾイルチオ-2-メチルプロピオニル
 クロライド (参考化合物 4-1)



20

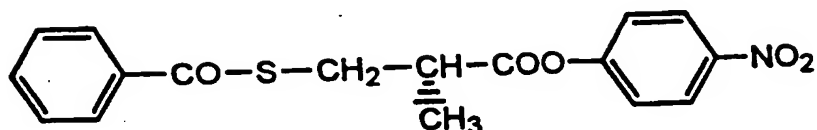
氷冷下、(2S) - 3-ベンゾイルチオ-2-メチルプロ
 ピオン酸 (13.5 g) に、塩化チオニル (5.69 ml)
 を加え、室温で一夜攪拌する。反応液を減圧濃縮し、標記化
 合物 15 g (定量的) を得る。

25 IR (Film, cm^{-1}) 1786, 1668, 1448,
 1209, 1177

参考例 5

(2S) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メチルプロピオン酸
(4 - ニトロフェニル) エステル (参考化合物 5 - 1)

5



氷冷下、(2S) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メチルプロ
ピオン酸 (15 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に、
4 - ニトロフェノール (10.2 g) およびジシクロヘキシ
10 ルカルボジイミド (15.2 g) を順々に加え、混合液を氷
冷下で30分、室温で4時間30分攪拌する。生じる沈殿物
を濾過により除去し、濾液を減圧濃縮する。得られる油状物
をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 26.0
1 g (定量的) を得る。

15 参考化合物 5 - 8 の単一の光学異性体

m p 42.0 ~ 44.0 °C

$[\alpha]_D^{20}$ -101.2° (c=1.0, メタノール)

I R (KBr, cm^{-1}) 3079, 2988, 1759,
1660, 1592, 1521, 1351, 1323, 12

20 04

参考例 5 と同様に操作し、下記化合物を得る。

・ベンゾイルチオ酢酸 (4 - ニトロフェニル) エステル (参
考化合物 5 - 2)

25 m p 87.0 ~ 88.2 °C

I R (KBr, cm^{-1}) 3082, 2929, 1769,
1659, 1523, 1346, 1210, 1129, 91
8, 687

・ 3-ベンゾイルチオプロピオン酸 (4-ニトロフェニル)
エステル (参考化合物 5-3)

mp 79.2 ~ 80.5 °C

5 IR (KBr, cm^{-1}) 3114, 3089, 1765,
1665, 1523, 1347, 1204, 1124, 908,
689

・ 6-ベンゾイルチオヘキサン酸 (4-ニトロフェニル) エ
10 ステル (参考化合物 5-4)

・ 3-ベンゾイルチオ-2, 2-ジメチルプロピオン酸 (4-
ニトロフェニル) エステル (参考化合物 5-5)

15 ・ (2S)-2-ベンゾイルチオプロピオン酸 (4-ニトロ
フェニル) エステル (参考化合物 5-6)

参考化合物 5-7 の光学異性体

$[\alpha]_D^{20} -78.3^\circ$ ($c=1.1$, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3084, 2858, 1767,
20 1523, 1348

・ (2R)-2-ベンゾイルチオプロピオン酸 (4-ニトロ
フェニル) エステル (参考化合物 5-7)

参考化合物 5-6 の光学異性体

25 $[\alpha]_D^{20} +43.9^\circ$ ($c=1.1$, クロロホルム)

IR (Film, cm^{-1}) 3084, 2857, 1765,
1711, 1524, 1347

• (2RS) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - ~~メチル~~プロピオン
酸 (4 - ニトロフェニル) エステル (参考化合物 5 - 8)

mp 40.5 ~ 42.0 °C

~~IR (KBr, cm⁻¹)~~ 3076, 2979, 1758,
5 1661, 1593, 1522, 1346, 1209

• (2RS) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - エチルプロピオン
酸 (4 - ニトロフェニル) エステル (参考化合物 5 - 9)

IR (Film, cm⁻¹) 2967, 2935, 2116,
10 1761, 1664, 1523, 1347, 1209, 11
03, 913, 688

• (2RS) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - プロピルプロピオ
ン酸 (4 - ニトロフェニル) エステル (参考化合物 5 - 10)

15 IR (Film, cm⁻¹) 3084, 1761, 1666,
1616, 1524, 1347

• (2RS) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - イソプロピルプロ
ピオン酸 (4 - ニトロフェニル) エステル (参考化合物 5 -

20 11)

IR (Film, cm⁻¹) 3083, 1758, 1665,
1616, 1524, 1347, 1315

• (2RS) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - ベンジルプロピオ
25 ン酸 (4 - ニトロフェニル) エステル (参考化合物 5 - 12)

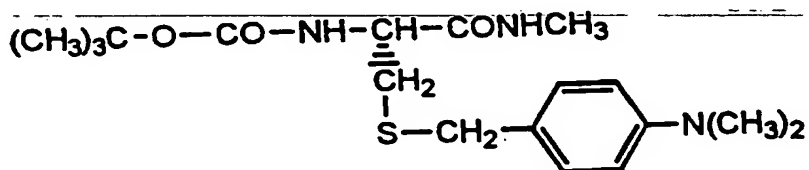
IR (Film, cm⁻¹) 2930, 2117, 1761,
1666, 1593, 1524, 1490, 1347, 12
07, 1124, 911, 689

- (2RS) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - フェネチルプロピオン酸 (4 - ニトロフェニル) エステル (参考化合物 5 - 13)
- 5 mp 93.8 ~ 96.0 °C
 IR (KBr, cm^{-1}) 3023, 2932, 1755, 1661, 1522, 1490, 1347, 1205, 1188, 914, 687
- 10 • (3RS) - 3 - ベンゾイルチオ酪酸 (4 - ニトロフェニル) エステル (参考化合物 5 - 14)
- mp 90.5 ~ 93.2 °C
 IR (KBr, cm^{-1}) 3077, 1763, 1658, 1520, 1461, 1382
- 15 • 4 - ベンゾイルチオ酪酸 (4 - ニトロフェニル) エステル (参考化合物 5 - 15)
- mp 104.0 ~ 106.5 °C
 IR (KBr, cm^{-1}) 3327, 2934, 1766, 1645, 1521, 1358, 1219, 1122, 928, 694
- 20 • (2RS) - 4 - ベンゾイルチオ - 2 - メチル酪酸 (4 - ニトロフェニル) エステル (参考化合物 5 - 16)
- 25 IR (Film, cm^{-1}) 2936, 1760, 1661, 1524, 1347, 1208, 1129, 912, 689

参考例 6

(2R) - 2 - tert.-ブトキシカルボニルアミノ - 3 -
 [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン
 酸メチルアミド (参考化合物 6 - 1)

5



窒素雰囲気および寒剤 (氷 - 食塩) 冷却下、(2R) - 2 -
 tert.-ブトキシカルボニルアミノ - 3 - [4 - (N, N -
 10 ジメチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (参考化合物
 1 - 1、700 mg) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶
 液に、N - メチルモルホリン (0.217 ml) およびクロ
 ロギ酸イソブチル (0.256 ml) のテトラヒドロフラン
 (5 ml) 溶液を加え、15 分間攪拌する。次いで、寒剤
 15 (氷 - 食塩) 冷却下、40% N - メチルアミン水溶液 (0.
 756 ml) を加え、さらに2時間攪拌する。反応液に5%
 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。
 有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
 後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロ
 20 マトで精製し、標記化合物 213 mg (29.4%) を得る。

mp 96.0 ~ 104.0 °C

$[\alpha]_D^{20} -10.3^\circ$ (c = 0.47, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3340, 3078, 1685,
 1552, 1391, 1365, 1242

25

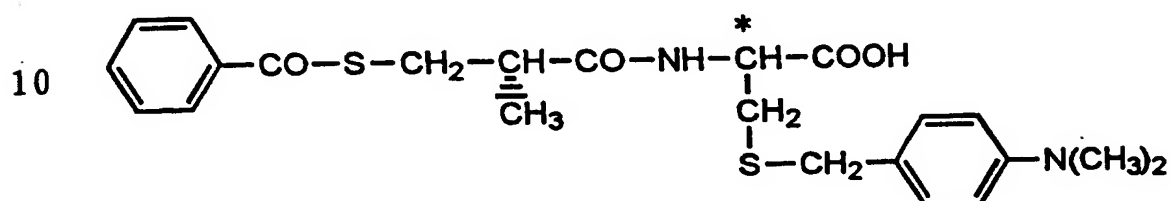
参考例 6 と同様に操作し、下記化合物を得る。

• (2R) - 2 - tert.-ブトキシカルボニルアミノ - 3 -
 [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオ

ン酸ベンジルアミド（参考化合物 6-2）

実施例 1

（2R）-2-〔（2S）-3-ベンゾイルチオ-2-メ
チルプロピオニルアミノ〕-3-〔4-（N，N-ジメチル
5 アミノ）ベンジルチオ〕プロピオン酸（化合物 1-1）およ
び（2S）-2-〔（2S）-3-ベンゾイルチオ-2-メ
チルプロピオニルアミノ〕-3-〔4-（N，N-ジメチル
アミノ）ベンジルチオ〕プロピオン酸（化合物 1-2）



氷冷下、（2R）-2-アミノ-3-〔4-（N，N-ジ
メチルアミノ）ベンジルチオ〕プロピオン酸二塩酸塩（参考
15 化合物 3-1、800mg）の 1N 水酸化ナトリウム（9.
76ml）-水（16ml）混合溶液に、（2S）-3-ベ
ンゾイルチオ-2-メチルプロピオニルクロライド（参考化
合物 4-1、888mg）を加え、氷冷下で 1 時間、さらに
室温で 2 時間 30 分攪拌する。反応液を酢酸の添加によって
20 酸性とし、酢酸エチルで抽出する。有機層を 5% クエン酸水
溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾
燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムク
ロマトで精製し、標記の 2 化合物をそれぞれ 147.7mg
（化合物 1-1、13.2%）、184.2mg（化合物 1
25 -2、16.4%）得る。

・（2R）-2-〔（2S）-3-ベンゾイルチオ-2-メ
チルプロピオニルアミノ〕-3-〔4-（N，N-ジメチル
アミノ）ベンジルチオ〕プロピオン酸（化合物 1-1）

化合物 1-2 および化合物 2-33 のジアステレオ異性体

m p 118.0 ~ 119.4 °C

[α]_D²⁰ -134.8° (c=0.53, メタノール)

I R (K B r, c m⁻¹) 3343, 2957, 2936, 2466, 1725, 1675, 1642, 1515, 1310, 1213, 1199, 1000

- 10 • (2S) - 2 - [(2S) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メチルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 1-2)

化合物 1-1 のジアステレオ異性体ならびに化合物 2-33 の鏡像体

15 m p 93.5 ~ 97.5 °C

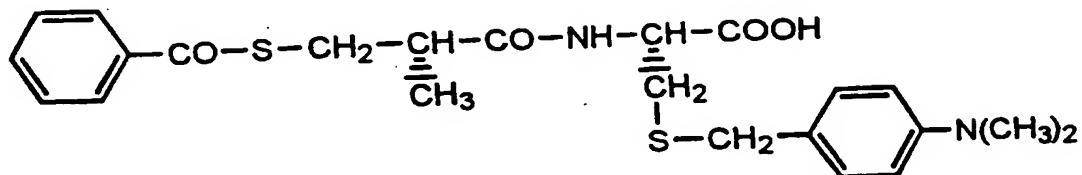
[α]_D²⁰ -12.5° (c=1.0, メタノール)

I R (K B r, c m⁻¹) 3351, 2977, 2933, 1712, 1658, 1515, 1203

20 実施例 2

(2R) - 2 - [(2S) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メチルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2-1 → 化合物 1-1 と同一)

25



氷冷下、(2R) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (N, N - ジ
メチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸二塩酸塩 (参考
化合物 3 - 1、18 g) の塩化メチレン (500 ml) - N,
N - ジメチルホルムアミド (100 ml) 混合溶媒中の溶液
5 に、トリエチルアミン (15.3 ml) を加え攪拌する。反
応液に (2S) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メチルプロピオ
ン酸 (4 - ニトロフェニル) エステル (参考化合物 5 - 1、
18.2 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液を加え攪拌
する。反応液の pH が 9 になるようにトリエチルアミンを加
えつつ、さらに攪拌を室温で 5 日間続ける。反応液を酢酸の
10 添加によって pH 3 とし、酢酸エチルで抽出する。有機層を
5% クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ
トリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカ
ゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 9.28 g (36.
15 7%) を得る。得られた化合物の物性は実施例 1 で得られた
化合物 1 - 1 のそれと同じであった。

実施例 2 と同様に操作し、下記化合物を得る。

• (2R) - 2 - ベンゾイルチオアセチルアミノ - 3 - [4
20 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸
(化合物 2 - 2)

$[\alpha]_D^{20} - 37.8^\circ$ (c = 0.53, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 2919, 1730, 1666,
1521, 1209, 914, 754, 689

25

• (2R) - 2 - (3 - ベンゾイルチオプロピオニルアミノ)
- 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルチオ] プ
ロピオン酸 (化合物 2 - 3)

m p 98.0 ~ 103.0 °C
 $[\alpha]_D^{20} -66.1^\circ$ (c=0.49, メタノール)
 IR (KBr, cm^{-1}) 3344, 1662, 1517,
 1403, 1204, 914, 686

5

• (2R) - 2 - (6-ベンゾイルチオヘキサノイルアミノ)
 - 3 - [4 - (N, N-ジメチルアミノ) ベンジルチオ] プ
 ロピオン酸 (化合物 2-4)

10 • (2R) - 2 - [(2S) - 3-ベンゾイルチオ-2-メ
 チルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N-エチル-N-
 メチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2-5)

15 • (2R) - 2 - [(2S) - 3-ベンゾイルチオ-2-メ
 チルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N-イソプロピル
 -N-メチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物
 2-6)

20 • (2R) - 2 - [(2S) - 3-ベンゾイルチオ-2-メ
 チルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N-tert.-ブチル
 -N-メチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物
 2-7)

25 • (2R) - 2 - [(2S) - 3-ベンゾイルチオ-2-メ
 チルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N, N-ジエチル
 アミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2-8)

$[\alpha]_D^{20} -122.0^\circ$ (c=0.45, メタノー
 ル)

I R (F i l m, c m⁻¹) 3 3 0 6, 2 9 7 3, 1 6 6 1,
1 6 1 2, 1 5 1 9, 1 2 0 8, 9 1 4, 7 5 5, 6 9 0

- (2 S) - 2 - [(2 S) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メ
5 チルプロピオニルアミノ] - 4 - [4 - (N, N - ジメチル
アミノ) ベンジルチオ] 酪酸 (化合物 2 - 9)

[α]_D²⁰ - 8 1. 6° (c = 0. 5 1, メタノール)

I R (F i l m, c m⁻¹) 3 3 0 6, 2 9 3 1, 1 7 3 3,
1 6 6 2, 1 5 2 1, 1 4 4 7, 1 3 5 0, 1 2 0 8

10

- (2 S) - 2 - [(2 S) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メ
チルプロピオニルアミノ] - 6 - [4 - (N, N - ジメチル
アミノ) ベンジルチオ] ヘキサン酸 (化合物 2 - 1 0)

- 15 • (2 R) - 2 - (3 - ベンゾイルチオ - 2, 2 - ジメチル
プロピオニルアミノ) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミ
ノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2 - 1 1)

- (2 R) - 2 - (3 - ベンゾイルチオ - 2, 2 - ジメチル
20 プロピオニルアミノ) - 3 - [4 - (N - エチル - N - メチ
ルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2 - 1 2)

- (2 R) - 2 - (3 - ベンゾイルチオ - 2, 2 - ジメチル
プロピオニルアミノ) - 3 - [4 - (N - イソプロピル - N
25 - メチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2 -
1 3)

- (2 R) - 2 - (3 - ベンゾイルチオ - 2, 2 - ジメチル

プロピオニルアミノ) - 3 - [4 - (N - tert. - ブチル - N -
- メチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2 -
14)

5 . (2R) - 2 - (3 - ベンゾイルチオ - 2, 2 - ジメチル
プロピオニルアミノ) - 3 - [4 - (N, N - ジエチルアミ
ノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2 - 15)

10 . (2S) - 2 - (3 - ベンゾイルチオ - 2, 2 - ジメチル
プロピオニルアミノ) - 4 - [4 - (N, N - ジメチルアミ
ノ) ベンジルチオ] 酪酸 (化合物 2 - 16)

15 . (2S) - 2 - (3 - ベンゾイルチオ - 2, 2 - ジメチル
プロピオニルアミノ) - 6 - [4 - (N, N - ジメチルアミ
ノ) ベンジルチオ] ヘキサン酸 (化合物 2 - 17)

. (2S) - 2 - ベンゾイルチオアセチルアミノ - 3 - [4
- (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルオキシ] プロピオン
酸 (化合物 2 - 18)

20

. (2S) - 2 - (3 - ベンゾイルチオプロピオニルアミノ)
- 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルオキシ]
プロピオン酸 (化合物 2 - 19)

25 . (2S) - 2 - (6 - ベンゾイルチオヘキサノイルアミノ)
- 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルオキシ]
プロピオン酸 (化合物 2 - 20)

・ (2S) - 2 - [(2S) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メ
チルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N, N - ジメチル
アミノ) ベンジルオキシ] プロピオン酸 (化合物 2 - 21)

— 化合物 2 - 4.6 のジアステレオ異性体 —

5 $[\alpha]_D^{20} - 34.4^\circ$ (c = 0.39, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3305, 2339, 1732,
1661, 1208, 1100

10 ・ (2S) - 2 - [(2S) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メ
チルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N - エチル - N -
メチルアミノ) ベンジルオキシ] プロピオン酸 (化合物 2 -
22)

15 ・ (2S) - 2 - [(2S) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メ
チルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N, N - ジエチル
アミノ) ベンジルオキシ] プロピオン酸 (化合物 2 - 23)

20 ・ (2S) - 2 - [(2S) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メ
チルプロピオニルアミノ] - 4 - [4 - (N, N - ジメチル
アミノ) ベンジルオキシ] 酪酸 (化合物 2 - 24)

25 ・ (2S) - 2 - [(2S) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メ
チルプロピオニルアミノ] - 6 - [4 - (N, N - ジメチル
アミノ) ベンジルオキシ] ヘキサン酸 (化合物 2 - 25)

・ (2S) - 2 - (3 - ベンゾイルチオ - 2, 2 - ジメチル
プロピオニルアミノ) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミ
ノ) ベンジルオキシ] プロピオン酸 (化合物 2 - 26)

- (2S) - 2 - (3 - ベンゾイルチオ - 2, 2 - ジメチル
プロピオニルアミノ) - 3 - [4 - (N - エチル - N - メチ
ルアミノ) ベンジルオキシ] プロピオン酸 (化合物 2 - 27)

5

- (2S) - 2 - (3 - ベンゾイルチオ - 2, 2 - ジメチル
プロピオニルアミノ) - 3 - [4 - (N, N - ジエチルアミ
ノ) ベンジルオキシ] プロピオン酸 (化合物 2 - 28)

- 10 • (2S) - 2 - (3 - ベンゾイルチオ - 2, 2 - ジメチル
プロピオニルアミノ) - 4 - [4 - (N, N - ジメチルアミ
ノ) ベンジルオキシ] 酪酸 (化合物 2 - 29)

- 15 • (2S) - 2 - (3 - ベンゾイルチオ - 2, 2 - ジメチル
プロピオニルアミノ) - 6 - [4 - (N, N - ジメチルアミ
ノ) ベンジルオキシ] ヘキサン酸 (化合物 2 - 30)

- 20 • (2R) - 2 - [(2S) - 2 - ベンゾイルチオプロピオ
ニルアミノ] - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベン
ジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2 - 31)

化合物 2 - 32 のジアステレオ異性体

$[\alpha]_D^{20} - 97.9^\circ$ (c = 0.19, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3367, 2930, 1730,
1662, 1581, 1447

25

- (2R) - 2 - [(2R) - 2 - ベンゾイルチオプロピオ
ニルアミノ] - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベン
ジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2 - 32)

化合物 2-31 のジアステレオ異性体

$[\alpha]_D^{20} + 6.5^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3338, 2929, 1731,
1661, 1581, 1447

5

・ (2R) - 2 - [(2R) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メ
チルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N, N - ジメチル
アミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2-33)

化合物 1-1 のジアステレオ異性体ならびに化合物 1-

10 2 の鏡像体

mp 93.5 ~ 95.5 °C

$[\alpha]_D^{20} + 8.7^\circ$ ($c = 0.49$, メタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 3351, 2978, 2933,
1710, 1658, 1515, 1203

15

・ (2R) - 2 - [(2RS) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 -
エチルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N, N - ジメチ
ルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2-34)

IR (Film, cm^{-1}) 3307, 2964, 2932,
20 1732, 1661, 1612, 1581, 1208, 91
4, 755, 690

・ (2R) - 2 - [(2RS) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 -
プロピルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N, N - ジメ
25 チルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2-35)

IR (Film, cm^{-1}) 3327, 2957, 2930,
1731, 1662, 1613, 1581, 1521, 13

50

- (2R) - 2 - [(2RS) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 -
イソプロピルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N, N -
5 ジメチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2 -
36)

IR (Film, cm^{-1}) 3307, 1731, 1660,
1521, 1350, 1208

- 10 • (2R) - 2 - [(2RS) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 -
ベンジルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N, N - ジメ
チルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2 - 37)

15 IR (Film, cm^{-1}) 3306, 2921, 1732,
1661, 1521, 1207, 912, 752, 687

- (2R) - 2 - [(2RS) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 -
フェネチルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N, N - ジ
メチルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2 - 3
20 8)

IR (Film, cm^{-1}) 3306, 2924, 1733,
1661, 1612, 1521, 1448, 1207, 91
3, 752, 689

- 25 • (2R) - 2 - [(3RS) - 3 - ベンゾイルチオブチリ
ルアミノ] - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
ルチオ] プロピオン酸 (化合物 2 - 39)

IR (Film, cm^{-1}) 3305, 2924, 1728,

1 6 6 0, 1 6 1 4, 1 5 2 1, 1 4 4 7, 1 2 1 0

- (2 R) - 2 - [(2 S) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メ
チルプロピオニルアミノ] - 3 - [3 - (N, N - ジメチル
5 アミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2 - 4 0)
[α] _D²⁰ - 10.5° (c = 0.49, メタノール)

I R (F i l m, c m⁻¹) 3 3 0 6, 2 9 7 1, 1 7 3 2,
1 6 6 1, 1 5 8 0, 1 4 4 8

10

- (2 R) - 2 - (4 - ベンゾイルチオブチリルアミノ) -
3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルチオ] プロ
ピオン酸 (化合物 2 - 4 1)

[α] _D²⁰ - 44.0° (c = 0.57, メタノール)

- 15 I R (F i l m, c m⁻¹) 3 3 2 6, 2 9 2 4, 1 7 3 0,
1 6 6 0, 1 6 1 2, 1 5 2 1, 1 2 0 8, 9 1 4, 7 5 5,
6 9 0

- (2 R) - 2 - [(2 S or 2 R) - 4 - ベンゾイルチオ
20 - 2 - メチルブチリルアミノ] - 3 - [4 - (N, N - ジメ
チルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2 - 4 2)

化合物 2 - 4 3 のジアステレオ異性体

[α] _D²⁰ - 15.0° (c = 0.25, メタノール)

- 25 I R (F i l m, c m⁻¹) 3 3 0 8, 2 9 3 0, 1 7 3 2,
1 6 6 0, 1 5 2 1, 1 2 0 9, 9 1 3, 7 5 5, 6 9 0

- (2 R) - 2 - [(2 R or 2 S) - 4 - ベンゾイルチオ
- 2 - メチルブチリルアミノ] - 3 - [4 - (N, N - ジメ

チルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2-43)

化合物 2-42 のジアステレオ異性体

$[\alpha]_D^{20} -66.5^\circ$ ($c=0.25$, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3306, 2931, 1731,
5 1660, 1521, 1208, 913, 754, 690

• (2S) - 2 - [(2S) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メ
チルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N, N - ジメチル
アミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 2-44 →
10 化合物 1-2 と同一)

• (2S) - 2 - [(2S) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メ
チルプロピオニルアミノ] - 3 - [3 - (N, N - ジメチル
アミノ) ベンジルオキシ] プロピオン酸 (化合物 2-45)

15 • (2R) - 2 - [(2S) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メ
チルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N, N - ジメチル
アミノ) ベンジルオキシ] プロピオン酸 (化合物 2-46)

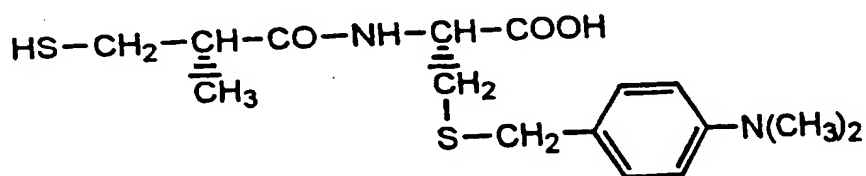
化合物 2-21 のジアステレオ異性体

20

実施例 3

(2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
ルチオ] - 2 - [(2S) - 3 - メルカプト - 2 - メチルプ
ロピオニルアミノ] プロピオン酸 (化合物 3-1)

25



(2R) - 2 - [(2S) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メ
 チルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N, N - ジメチル
 アミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 1 - 1、9.
 1 g) に 28% アンモニア水溶液 (91 ml) を加え、室温
 5 で 1 時間攪拌する。反応液を減圧濃縮してアンモニアを留去
 し、得られる水溶液を酢酸エチルで洗浄する。次いで、反応
 液を酢酸の添加によって pH 4 とし、酢酸エチルで抽出する。
 有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
 減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマト
 10 で精製し、標記化合物 5.75 g (81.4%) を得る。

化合物 3 - 2 および化合物 3 - 35 のジアステレオ異性
 体

mp 104.4 ~ 105.8 °C
 $[\alpha]_D^{20} - 73.7^\circ$ (c = 1.0, メタノール)
 15 IR (KBr, cm^{-1}) 3362, 2966, 2929,
 2900, 2542, 1707, 1644, 1523, 12
 17

実施例 3 と同様に操作し、下記化合物を得る。

20 • (2S) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
 ルチオ] - 2 - [(2S) - 3 - メルカプト - 2 - メチルプ
 ロピオニルアミノ] プロピオン酸 (化合物 3 - 2)

化合物 3 - 1 のジアステレオ異性体ならびに化合物 3 -
 35 の鏡像体

25 mp 89.5 ~ 91.5 °C
 $[\alpha]_D^{20} + 42.2^\circ$ (c = 0.47, メタノール)
 IR (KBr, cm^{-1}) 3369, 2976, 2930,
 2552, 1709, 1651, 1515, 1455, 13

47

- (2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
ルチオ] - 2 - メルカプトアセチルアミノプロピオン酸 (化
5 合物 3 - 3)

$[\alpha]_D^{20} - 35.3^\circ$ (c = 0.55, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3305, 2919, 1728,
1651, 1612, 1521, 1349, 1218, 75

4

10

- (2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
ルチオ] - 2 - (3 - メルカプトプロピオニルアミノ) プロ
ピオン酸 (化合物 3 - 4)

$[\alpha]_D^{20} - 56.5^\circ$ (c = 0.50, メタノール)
15 IR (Film, cm^{-1}) 3305, 2918, 1728,
1650, 1612, 1521, 1350, 1217, 75

3

- (2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
20 ルチオ] - 2 - (6 - メルカプトヘキサノイルアミノ) プロ
ピオン酸 (化合物 3 - 5)

- (2R) - 3 - [4 - (N - エチル - N - メチルアミノ)
ベンジルチオ] - 2 - [(2S) - 3 - メルカプト - 2 - メ
25 チルプロピオニルアミノ] プロピオン酸 (化合物 3 - 6)

- (2R) - 3 - [4 - (N - イソプロピル - N - メチルア
ミノ) ベンジルチオ] - 2 - [(2S) - 3 - メルカプト -

2-メチルプロピオニルアミノ]プロピオン酸 (化合物 3-7)

• (2R) - 3 - [4 - (N-tert.-ブチル-N-メチルアミノ)ベンジルチオ] - 2 - [(2S) - 3-メルカプト-2-メチルプロピオニルアミノ]プロピオン酸 (化合物 3-8)

• (2R) - 3 - [4 - (N, N-ジエチルアミノ)ベンジルチオ] - 2 - [(2S) - 3-メルカプト-2-メチルプロピオニルアミノ]プロピオン酸 (化合物 3-9)

$[\alpha]_D^{20} - 54.0^\circ$ ($c = 0.54$, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3307, 2972, 1654, 1612, 1519, 1399, 1267, 1196, 1154, 816, 666

• (2S) - 4 - [4 - (N, N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ] - 2 - [(2S) - 3-メルカプト-2-メチルプロピオニルアミノ]酪酸 (化合物 3-10)

mp 111.5 ~ 115.0 °C
 $[\alpha]_D^{20} - 36.2^\circ$ ($c = 0.49$, メタノール)
IR (KBr, cm^{-1}) 3302, 2973, 2926, 2556, 1728, 1709, 1647, 1525, 1242

25

• (2S) - 6 - [4 - (N, N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ] - 2 - [(2S) - 3-メルカプト-2-メチルプロピオニルアミノ]ヘキサン酸 (化合物 3-11)

- (2 R) - 2 - (2, 2 - ジメチル - 3 - メルカプトプロ
ピオニルアミノ) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)
ベンジルチオ] ~~プロピオン酸~~ (化合物 3 - 1 2)
- 5
- (2 R) - 3 - [4 - (N - エチル - N - メチルアミノ)
ベンジルチオ] - 2 - (2, 2 - ジメチル - 3 - メルカプト
プロピオニルアミノ) プロピオン酸 (化合物 3 - 1 3)
- 10
- (2 R) - 2 - (2, 2 - ジメチル - 3 - メルカプトプロ
ピオニルアミノ) - 3 - [4 - (N - イソプロピル - N - メ
チルアミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 3 - 1 4)
- 15
- (2 R) - 3 - [4 - (N - tert. - ブチル - N - メチルア
ミノ) ベンジルチオ] - 2 - (2, 2 - ジメチル - 3 - メル
カプトプロピオニルアミノ) プロピオン酸 (化合物 3 - 1 5)
- 20
- (2 R) - 3 - [4 - (N, N - ジエチルアミノ) ベンジ
ルチオ] - 2 - (2, 2 - ジメチル - 3 - メルカプトプロピ
オニルアミノ) プロピオン酸 (化合物 3 - 1 6)
- 25
- (2 S) - 2 - (2, 2 - ジメチル - 3 - メルカプトプロ
ピオニルアミノ) - 4 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)
ベンジルチオ] 酪酸 (化合物 3 - 1 7)
- (2 S) - 2 - (2, 2 - ジメチル - 3 - メルカプトプロ
ピオニルアミノ) - 6 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)
ベンジルチオ] ヘキサン酸 (化合物 3 - 1 8)

・ (2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
ルチオ] - 2 - [(2S) - 2 -メルカプトプロピオニルア
ミノ] プロピオン酸 (化合物 3 - 19)

5 化合物 3 - 20 のジアステレオ異性体

$[\alpha]_D^{20} - 53.9^\circ$ (c = 0.16, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3306, 2926, 2550,
1728, 1659, 1612, 1521

10 ・ (2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
ルチオ] - 2 - [(2R) - 2 -メルカプトプロピオニルア
ミノ] プロピオン酸 (化合物 3 - 20)

化合物 3 - 19 のジアステレオ異性体

15 $[\alpha]_D^{20} - 36.5^\circ$ (c = 0.26, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3306, 2926, 2552,
1729, 1659, 1612, 1521

20 ・ (2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
ルチオ] - 2 - [(2R) - 3 -メルカプト - 2 -メチルプ
ロピオニルアミノ] プロピオン酸 (化合物 3 - 21)

化合物 3 - 1 のジアステレオ異性体ならびに化合物 3 -
2 の鏡像体

mp 91.5 ~ 92.5 °C
25 $[\alpha]_D^{20} - 43.2^\circ$ (c = 0.31, メタノール)
IR (KBr, cm^{-1}) 3368, 2976, 2930,
2557, 1708, 1651, 1515, 1455, 13
46

・ (2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
ルチオ] - 2 - [(2RS) - 2 - エチル - 3 - メルカプト
プロピオニルアミノ] プロピオン酸 (化合物 3 - 22)

IR (Film, cm^{-1}) 3305, 2963, 2930,
5 1731, 1656, 1612, 1522, 1350, 12
16, 755

・ (2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
ルチオ] - 2 - [(2RS) - 3 - メルカプト - 2 - プロピ
10 ルプロピオニルアミノ] プロピオン酸 (化合物 3 - 23)

IR (Film, cm^{-1}) 3305, 2957, 2930,
2557, 1729, 1651, 1612, 1521

・ (2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
15 ルチオ] - 2 - [(2RS) - 2 - イソプロピル - 3 - メル
カプトプロピオニルアミノ] プロピオン酸 (化合物 3 - 24)

IR (Film, cm^{-1}) 3306, 2555, 1730,
1653, 1521, 1350, 1217

20

・ (2R) - 2 - [(2RS) - 2 - ベンジル - 3 - メルカ
プトプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N, N - ジメチル
アミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸 (化合物 3 - 25)

IR (Film, cm^{-1}) 3305, 2922, 1729,
25 1651, 1612, 1521, 1350, 1218, 82
1, 753, 701

・ (2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ

ルチオ] - 2 - [(2 S or 2 R) - 2 - フェネチル - 3 -
メルカプトプロピオニルアミノ] プロピオン酸 (化合物 3 -
26) 化合物 3 - 27 のジアステレオ異性体

[α] _D²⁰ - 34.2° (c = 0.87, メタノール)
5 IR (Film, cm⁻¹) 3306, 2926, 1731,
1652, 1612, 1521, 1454, 1350, 12
17, 753, 700

• (2 R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
10 ルチオ] - 2 - [(2 R or 2 S) - 2 - フェネチル - 3 -
メルカプトプロピオニルアミノ] プロピオン酸 (化合物 3 -
27)

化合物 3 - 26 のジアステレオ異性体
[α] _D²⁰ - 53.4° (c = 0.74, メタノール)
15 IR (Film, cm⁻¹) 3306, 2925, 1730,
1651, 1612, 1521, 1454, 1350, 12
18, 753, 700

• (2 R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
20 ルチオ] - 2 - [(3 R S) - 3 - メルカプトブチリルアミ
ノ] プロピオン酸 (化合物 3 - 28)

IR (Film, cm⁻¹) 3306, 2922, 2554,
1651, 1522, 1446, 1351

25 • (2 R) - 3 - [3 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
ルチオ] - 2 - [(2 S) - 3 - メルカプト - 2 - メチルプ
ロピオニルアミノ] プロピオン酸 (化合物 3 - 29)

[α] _D²⁰ - 70.8° (c = 0.46, メタノール)

IR (Film, cm^{-1}) 3306, 2972, 2557,
1729, 1658, 1603, 1439, 851

5 (2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
ルチオ] - 2 - (4 - メルカプトブチリルアミノ) プロピ
オン酸 (化合物 3 - 30)

[α] $^{\text{D}}_{20}$ - 45.4° (c = 0.48, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3306, 2923, 1723,
1612, 1522, 1414, 1350, 1224, 94
10 6, 822

(2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
ルチオ] - 2 - [(2S or 2R) - 4 - メルカプト - 2 -
メチルブチリルアミノ] プロピオン酸 (化合物 3 - 31)

15 化合物 3 - 32 のジアステレオ異性体

[α] $^{\text{D}}_{20}$ - 33.9° (c = 0.32, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3305, 2931, 1731,
1650, 1612, 1521, 1349, 1215, 94
6, 821, 754

20

(2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
ルチオ] - 2 - [(2R or 2S) - 4 - メルカプト - 2 -
メチルブチリルアミノ] プロピオン酸 (化合物 3 - 32)

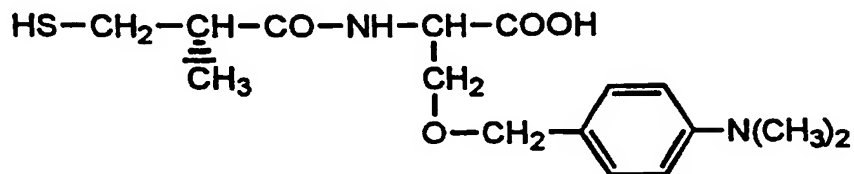
化合物 3 - 31 のジアステレオ異性体

25 [α] $^{\text{D}}_{20}$ - 68.1° (c = 0.93, メタノール)
IR (Film, cm^{-1}) 3306, 2932, 1730,
1612, 1521, 1217, 947, 821, 755

実施例 4

(2 R S) - 3 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) ベンジルオキシ] - 2 - [(2 S) - 3 - メルカプト - 2 - メチルプロピオニルアミノ] プロピオン酸 (化合物 4 - 1)

5



(2 S) - 2 - [(2 S) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メ
 10 チルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N , N - ジメチル
 アミノ) ベンジルオキシ] プロピオン酸 (化合物 2 - 3 3 、
 8 5 m g) に 2 8 % アンモニア水溶液 (2 m l) を加え、室
 温で 2 0 分間攪拌する。反応液を減圧濃縮してアンモニアを
 15 留去し、得られる水溶液をジエチルエーテルで洗浄する。次
 いで、反応液を酢酸の添加によって酸性とし、酢酸エチルで
 抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシ
 ウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲル
 カラムクロマトで精製し、標記化合物 1 1 m g (1 6 . 9 %)
 を得る。

20 I R (F i l m , c m ⁻¹) 3 3 1 7 , 2 9 3 0 , 2 3 6 0 ,
 1 7 3 0 , 1 5 2 3 , 1 1 0 2 , 8 1 1

実施例 4 と同様に操作し、下記化合物を得る。

• (2 R S) - 3 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) ベン
 25 ジルオキシ] - 2 - メルカプトアセチルアミノプロピオン酸
 (化合物 4 - 2)

• (2 R S) - 3 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) ベン

- ジロキシ] - 2 - (3-メルカプトプロピオニルアミノ)
プロピオン酸 (化合物 4-3)
- 5 • (2RS) - 3 - [4 - (N, N-ジメチルアミノ) ベン
ジロキシ] - 2 - (6-メルカプトヘキサノイルアミノ)
プロピオン酸 (化合物 4-4)
- 10 • (2RS) - 3 - [4 - (N-エチル-N-メチルアミノ)
ベンジロキシ] - 2 - [(2S) - 3-メルカプト-2-メチ
ルプロピオニルアミノ] プロピオン酸 (化合物 4-5)
- 15 • (2RS) - 3 - [4 - (N, N-ジエチルアミノ) ベン
ジロキシ] - 2 - [(2S) - 3-メルカプト-2-メチ
ルプロピオニルアミノ] プロピオン酸 (化合物 4-6)
- 20 • (2RS) - 4 - [4 - (N, N-ジメチルアミノ) ベン
ジロキシ] - 2 - [(2S) - 3-メルカプト-2-メチ
ルプロピオニルアミノ] 酪酸 (化合物 4-7)
- 25 • (2RS) - 6 - [4 - (N, N-ジメチルアミノ) ベン
ジロキシ] - 2 - [(2S) - 3-メルカプト-2-メチ
ルプロピオニルアミノ] ヘキサノ酸 (化合物 4-8)
- (2RS) - 2 - (2, 2-ジメチル-3-メルカプトプロ
ピオニルアミノ) - 3 - [4 - (N, N-ジメチルアミノ)
ベンジロキシ] プロピオン酸 (化合物 4-9)
- (2RS) - 3 - [4 - (N-エチル-N-メチルアミノ)

ベンジルオキシ] - 2 - (2, 2-ジメチル-3-メルカプト
 トプロピオニルアミノ) プロピオン酸 (化合物 4-10)

5 • (2RS) - 3 - [4 - (N, N-ジエチルアミノ) ベン
 ジルオキシ] - 2 - (2, 2-ジメチル-3-メルカプト
 トプロピオニルアミノ) プロピオン酸 (化合物 4-11)

10 • (2RS) - 2 - (2, 2-ジメチル-3-メルカプト
 トプロピオニルアミノ) - 4 - [4 - (N, N-ジメチルアミノ)
 ベンジルオキシ] 酪酸 (化合物 4-12)

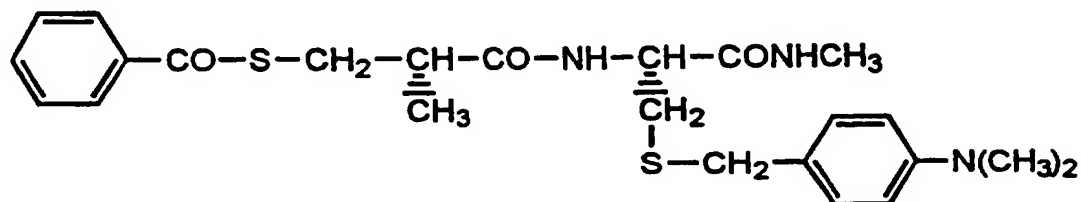
15 • (2RS) - 2 - (2, 2-ジメチル-3-メルカプト
 トプロピオニルアミノ) - 6 - [4 - (N, N-ジメチルアミノ)
 ベンジルオキシ] ヘキサン酸 (化合物 4-13)

• (2RS) - 3 - [3 - (N, N-ジメチルアミノ) ベン
 ジルオキシ] - 2 - [(2S) - 3-メルカプト-2-メチ
 ルプロピオニルアミノ] プロピオン酸 (化合物 4-14)

20 実施例 5

(2R) - 2 - [(2S) - 3-ベンゾイルチオ-2-メ
 チルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N, N-ジメチル
 アミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸メチルアミド (化合物
 5-1)

25



(2 R) - 2 - tert.-ブトキシカルボニルアミノ - 3 -

(以下余白)

5

10

15

20

25

[4-(N, N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ]-プロピオン酸メチルアミド(参考化合物6-1、200mg)に4N塩酸/ジオキサン(1.5ml)を加え、室温で1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる油状物を塩化メチレン(5ml)に溶解する。氷冷化、この溶液にN-メチルモルホリン(0.119ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(109mg)、(2S)-3-ベンゾイルチオ-2-メチルプロピオン酸(182mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(135mg)、N-メチルモルホリン(0.077ml)を順に加え、室温で一晩攪拌する。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出する。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物170mg(6.4%)を得る。

mp 137.0~155.0℃
 $[\alpha]_D^{20} -99.7^\circ$ (c=0.49, メタノール)
 IR (KBr, cm^{-1}) 3281, 3066, 1640,
 1521, 1410

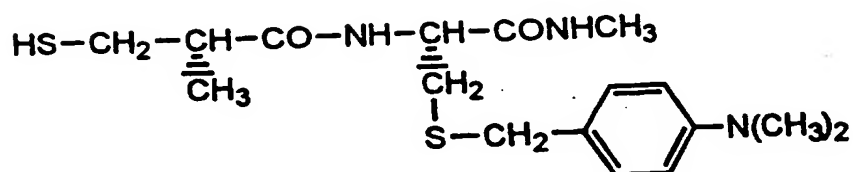
実施例5と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

・(2R)-2-[(2S)-3-ベンゾイルチオ-2-メチルプロピオニルアミノ]-3-[4-(N, N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ]プロピオン酸ベンジルアミド(化合物5-2)

実施例6

(2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
ルチオ] - 2 - [(2S) - 3 - メルカプト - 2 - メチルプロ
ピオニルアミノ] プロピオン酸メチルアミド (化合物 6 -
1)

5



(2R) - 2 - [(2S) - 3 - ベンゾイルチオ - 2 - メ
10 チルプロピオニルアミノ] - 3 - [4 - (N, N - ジメチル
アミノ) ベンジルチオ] プロピオン酸メチルアミド (化合物
5 - 1, 50 mg) のメタノール (2 ml) 溶液に、1 N 水
酸化ナトリウム (0.13 ml) を加え、室温で15分間攪
15 拌する。反応液を5%クエン酸水溶液の添加によってpH 7
とした後、減圧濃縮する。得られる油状物に水を加え、酢酸
エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 18 mg
(46.2%) を得る。

mp 133.0 ~ 137.0 °C

20 $[\alpha]_D^{20} - 43.8^\circ$ (c = 0.20, クロロホルム)

IR (KBr, cm^{-1}) 3292, 2556, 1639,
1524, 1355

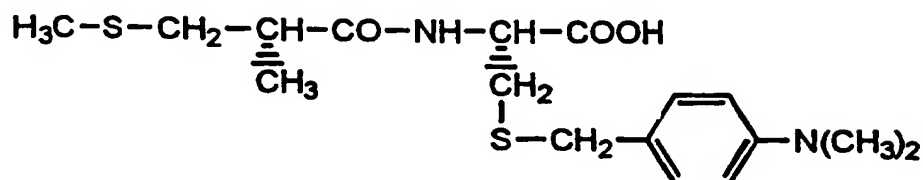
25 実施例 6 と同様に操作し、下記化合物を得る。

・ (2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
ルチオ] - 2 - [(2S) - 3 - メルカプト - 2 - メチルプロ
ピオニルアミノ] プロピオン酸ベンジルアミド (化合物 6

- 2)

実施例 7

(2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
 5 ルチオ] - 2 - [(2S) - 2 - メチル - 3 - メチルチオプロ
 ピオニルアミノ] プロピオン酸 (化合物 7 - 1)



10

氷冷下、(2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)
 ベンジルチオ] - 2 - [(2S) - 3 - メルカプト - 2 - メ
 チルプロピオニルアミノ] プロピオン酸 (化合物 3 - 1、3
 00 mg) のエタノール (6.4 ml) 溶液に、2 N 水酸化
 15 ナトリウム (0.84 ml) を加え、さらにヨウ化メチル
 (0.052 ml) のエタノール (2 ml) 溶液を滴下した
 後、25 分間攪拌する。反応液を 5 % クエン酸水溶液の添加
 によって pH 4 とし、酢酸エチルで抽出する。有機層を 5 %
 クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウ
 20 ムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカ
 ラムクロマトで精製し、標記化合物 143 mg (50.3%)
 を得る。

$[\alpha]_D^{20} - 76.1^\circ$ (c = 0.31, メタノール)
 IR (Film, cm^{-1}) 3306, 2970, 1890,
 25 1731, 1650, 1522, 1424, 1130, 66
 8

実施例 7 と同様に操作し、下記化合物を得る。

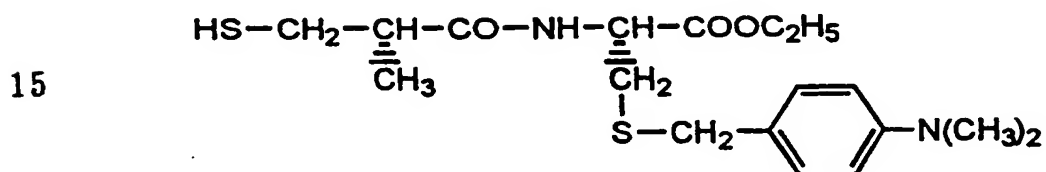
・ (2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
ルチオ] - 2 - [(2S) - 3 - ベンジルチオ - 2 - メチル
プロピオニルアミノ] プロピオン酸 (化合物 7 - 2)

$[\alpha]_D^{20} - 49.1^\circ$ ($c = 0.51$, メタノール)

5 IR (Film, cm^{-1}) 3307, 2917, 1730,
1657, 1612, 1521, 1453, 1351, 12
17, 755, 703

実施例 8

10 (2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
ルチオ] - 2 - [(2S) - 3 - メルカプト - 2 - メチルプ
ロピオニルアミノ] プロピオン酸エチルエステル (化合物 8
- 1)



(2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
ルチオ] - 2 - [(2S) - 3 - メルカプト - 2 - メチルプ
20 ロピオニルアミノ] プロピオン酸 (化合物 3 - 1、300 m
g) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (240 mg)
のエタノール (10 ml) 溶液に、無水硫酸ナトリウム (3
g) を加え、3 時間 30 分間加熱還流する。硫酸ナトリウム
を濾過により除去し、濾液を減圧濃縮する。得られる油状物
25 に 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出
する。有機層を 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液、5 % クエン
酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥
後、減圧濃縮し、標記化合物 211 mg (65.3 %) を得

る。

m p 60.5 ~ 64.0 °C

$[\alpha]_D^{20} - 84.5^\circ$ (c = 0.48, メタノール)

I R (K B r, cm^{-1}) 3295, 2974, 2574,
5 1722, 1648, 1524, 1446, 1058, 81
1

実施例 8 と同様に操作し、下記化合物を得る。

• (2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジ
10 ルチオ] - 2 - [(2S) - 3 - メルカプト - 2 - メチルプロ
ピオニルアミノ] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物
8 - 2)

• (2R) - 2 - (2, 2 - ジメチル - 3 - メルカプトプロ
15 ピオニルアミノ) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)
ベンジルチオ] プロピオン酸エチルエステル (化合物 8 - 3)

• (2R) - 2 - (2, 2 - ジメチル - 3 - メルカプトプロ
ピオニルアミノ) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)
20 ベンジルチオ] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 8 -
4)

[製剤例]

本発明化合物の経口剤および注射剤の一般的な製剤例を以
25 下に示す。

1) 錠剤

処方 1 100 mg 中

本発明化合物

1 mg

	乳糖	66.4 mg
	トウモロコシデンプン	20 mg
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	6 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
5	ステアリン酸 マグネシウム	0.6 mg

- 上記処方錠剤に、コーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等通常のコーティング剤）2 mgを用いてコーティングを施し、
- 10 目的とするコーティング錠を得る（以下の処方の錠剤も同じ）

。

	処方2 100 mg 中	
	本発明化合物	5 mg
	乳糖	62.4 mg
15	トウモロコシデンプン	20 mg
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	6 mg
	ステアリン酸 マグネシウム	0.6 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
	コーティング剤	2 mg

20

	処方3 100 mg 中	
	本発明化合物	20 mg
	乳糖	51 mg
	トウモロコシデンプン	15 mg
25	カルボキシメチルセルロース カルシウム	5 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	5 mg
	ステアリン酸 マグネシウム	1 mg
	タルク	1 mg

コーティング剤 2 m g

処方 4 1 0 0 m g 中

本発明化合物 4 0 m g

5 乳糖 3 4 m g

トウモロコシデンプン 1 0 m g

カルボキシメチルセルロース カルシウム 5 m g

ヒドロキシプロピルセルロース 5 m g

ステアリン酸 マグネシウム 2 m g

10 タルク 2 m g

コーティング剤 2 m g

処方 5 2 2 0 m g 中

本発明化合物 1 0 0 m g

15 乳糖 6 7 m g

トウモロコシデンプン 2 0 m g

カルボキシメチルセルロース カルシウム 1 0 m g

ヒドロキシプロピルセルロース 1 0 m g

ステアリン酸 マグネシウム 4 m g

20 タルク 4 m g

コーティング剤 5 m g

2) カプセル剤

処方 1 1 5 0 m g 中

25 本発明化合物 5 m g

乳糖 1 4 5 m g

本発明化合物と乳糖の混合比を変えることにより、本発明

化合物の成分量が 10 mg / カプセル、30 mg / カプセル、
50 mg / カプセル、100 mg / カプセルであるカプセル
剤を調製する。

5 3) 顆粒剤

	処方 1	100 mg 中	
	本発明化合物		30 mg
	マンニトール		46.5 mg
	ポリビニルピロリドン K-30		7 mg
10	オイドラギット RL		15 mg
	トリアセチン		1.5 mg
	処方 2	130 mg 中	
	本発明化合物		50 mg
15	乳糖		55 mg
	バレイショデンプン		20 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース		4 mg
	タルク		微量

20 4) 注射剤

	処方 1	10 ml 中	
	本発明化合物		10 ~ 100 mg
	塩化ナトリウム		90 mg
	水酸化ナトリウム		適量
25	滅菌精製水		適量

[薬理試験]

LTA₄ ヒドロラーゼ活性の測定法として、基質として L

TA₄を用い、酵素反応で生じるLTB₄量を測定することで酵素活性を測定する Izumiらの方法が知られている (Biochem. Biophys. Res. Commun., 135, 139-145 (1986))。

そこで、この文献に記載された方法に準じて、本発明化合物
5 のLT A₄ヒドロラーゼへの作用を検討した。
(実験方法)

酵素標品としては、Izumi らの方法 (Biochem. Biophys. Res. Commun., 135, 139-145 (1986)) および Evansらの方法 (Biochem. Biophys. Acta, 840, 43-50 (1985)) に準じ
10 て、以下の方法によりモルモット肺から粗抽出したものを用いた。

Hartley系モルモット (体重330g) から肺を摘出し、氷冷下、肺重量の3倍量のリン酸緩衝液 (50mM、pH 7.4、1mMのエチレンジアミン四酢酸 (EDTA)
15 および1mMのジチオトレイトール (DTT) を含む) 中でホモジナイズした後、20分間低速遠心 (800×g)、20分間高速遠心 (10000×g) さらに60分間超遠心 (100000×g、60分) して上清を得た。氷冷下、この上清を、これに飽和硫酸アンモニウム水溶液 (pH 7.0
20 ～7.2、1mMのDTTを含む) を滴下することによって、40%飽和とした後、20分間高速遠心 (10000×g) した。さらにその上清を、これに飽和硫酸アンモニウム水溶液 (pH 7.0～7.2、1mMのDTTを含む) を滴下することによって、70%飽和とした後、20分間高速遠心
25 (10000×g) した。得られたペレットをトリス-酢酸緩衝液 (20mM、pH 7.8、1mMのDTTを含む) 2mlに溶解し、2リットルの同溶液中で透析することにより酵素標品を得た。

基質である $LT A_4$ は、 $LT A_4$ メチルエステルを加水分解することにより調製し、エタノールに溶解したものを用いた。

次に、本発明化合物の酵素標品への作用を検討するため、
5 表 1 の組成の混合溶液を用いて下記の反応条件で反応させた。

表 1

ヘPes緩衝液	50 mM、pH 7.8
酵素標品	0.4 ~ 0.6 mg たん白
$LT A_4$	63 μ M
DTT水溶液	3 mM
被験化合物	$10^{-8} \sim 10^{-3}$ M

10

上記溶液 50 μ l を 37℃ で 1 分間インキュベーションした。氷冷下、反応液にアセトニトリル-エタノール-酢酸混合液 (150 : 50 : 3, 容積比) 100 μ l を加え、-20℃ で 30 分間放置した後、5 分間高速遠心 (10000 \times g) して上清を得た。その上清中の $LT B_4$ 生成量を高速液体クロマトグラフィーにて測定した。

被験化合物の $LT A_4$ ヒドロラーゼに対する阻害作用の程度は、下記の式より求めた阻害率で示す。
20

$$\text{阻害率 (\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

25

A : 被験化合物非存在下での $LT B_4$ 生成量

B : 被験化合物存在下での $LT B_4$ 生成量

(結果)

表 2 に実験結果の一例として、化合物 3-1、化合物 3-3、化合物 3-9、化合物 3-19、化合物 3-21、化合物 3-22、化合物 3-23、化合物 3-24、化合物 3-26、化合物 3-27、化合物 3-28 および化合物 8-1 において、 $LT A_4$ ヒドロラーゼを 50% 阻害するのに要した濃度 (IC_{50}) を示す。

表 2

	IC_{50} (M)
化合物 3-1	2.4×10^{-7}
化合物 3-3	4.7×10^{-7}
化合物 3-9	9.0×10^{-7}
化合物 3-19	5.6×10^{-6}
化合物 3-21	1.5×10^{-6}
化合物 3-22	4.0×10^{-7}
化合物 3-23	2.9×10^{-7}
化合物 3-24	1.1×10^{-6}
化合物 3-26	5.0×10^{-7}
化合物 3-27	3.8×10^{-6}
化合物 3-28	7.4×10^{-6}
化合物 8-1	5.9×10^{-7}

表 2 に示されるように、本発明化合物は $LT A_4$ ヒドロラーゼ活性を低濃度で顕著に阻害することが認められた。

上記の薬理試験から、本発明化合物は優れた $LT A_4$ ヒドロラーゼ阻害作用を有しており、医薬、特に $LT B_4$ が関与

する疾患であるリウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、痛風、嚢胞性線維症等の炎症性疾患の治療剤として優れたものであることが期待される。

5 産業上の利用可能性

- 本発明によって、 $LT A_4$ ヒドロラーゼに対して阻害作用を有し、医薬、特に $LT B_4$ が関与する疾患であるリウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、痛風、嚢胞性線維症等の炎症性疾患の治療剤として有用な、側鎖に N, N-ジアルキルアミノフェニル基を有する新規含硫黄および含酸素アミノ酸誘導体が提供せられる。
- 10

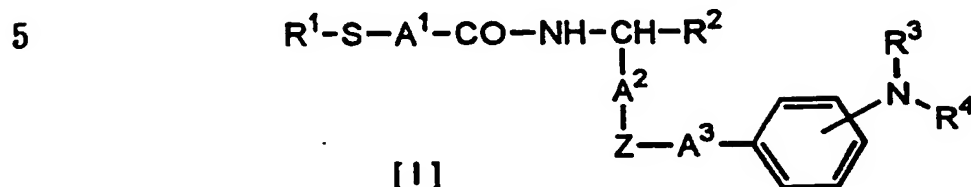
15

20

25

請求の範囲

1. 下記一般式 [I] で表される化合物およびその塩類。



[式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルカノイル基またはベンゾイル基を示し、
 10 該フェニル低級アルキル基および該ベンゾイル基のフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されていてもよい。

R^2 はエステル、アミドまたはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基を示す。
 15

R^3 は低級アルキル基を示す。

R^4 は低級アルキル基を示す。

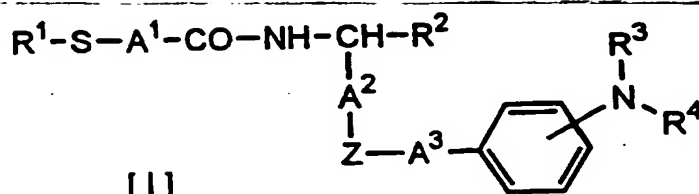
A^1 はフェニル基で置換されていてもよい低級アルキレン基を示し、該フェニル基はハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されていてもよい。
 20

A^2 は低級アルキレン基を示す。

A^3 は低級アルキレン基を示す。

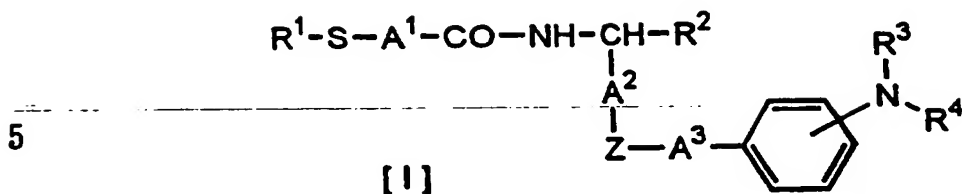
Z は硫黄原子または酸素原子を示す。]

25 2. 下記一般式 [I] で表される化合物およびその塩類。



- 5 [式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルカノイル基またはベンゾイル基を示し、該フェニル低級アルキル基および該ベンゾイル基のフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されていてもよい。
- 10 R^2 は低級アルキルエステルもしくはフェニル低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；アンモニア、低級アルキルアミンもしくはフェニル低級アルキルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基；また
- 15 はヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基を示し、該フェニル低級アルキルエステルおよび該フェニル低級アルキルアミンのフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基または低級アルカノイルアミノ基で置換されていてもよい。
- 20 R^3 は低級アルキル基を示す。
 R^4 は低級アルキル基を示す。
 A^1 はフェニル基で置換されていてもよい低級アルキレン基を示し、該フェニル基はハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されていてもよい。
- 25 A^2 は低級アルキレン基を示す。
 A^3 は低級アルキレン基を示す。
 Z は硫黄原子または酸素原子を示す。]

3. 下記一般式〔I〕で表される化合物およびその塩類。



〔式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基またはベンゾイル基を示す。

10 R^2 は低級アルキルエステルもしくはフェニル低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；または低級アルキルアミンもしくはフェニル低級アルキルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示す。

R^3 は低級アルキル基を示す。

R^4 は低級アルキル基を示す。

15 A^1 はフェニル基で置換されていてもよい低級アルキレン基を示す。

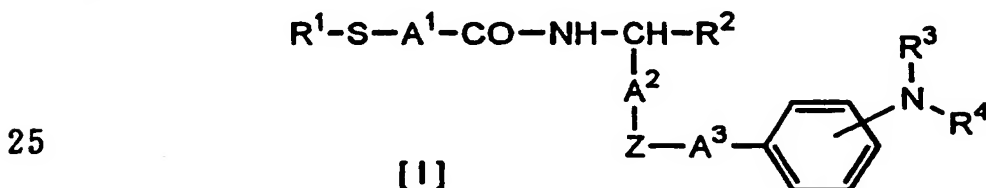
A^2 は低級アルキレン基を示す。

A^3 は低級アルキレン基を示す。

Z は硫黄原子または酸素原子を示す。]

20

4. 下記一般式〔I〕で表される化合物およびその塩類。



〔式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基またはベンゾイル基を示す。

R^2 は低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；または低級アルキルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示す。

R^3 は低級アルキル基を示す。

5 R^4 は低級アルキル基を示す。

A^1 はフェニル基で置換されていてもよい低級アルキレン基を示す。

A^2 は低級アルキレン基を示す。

A^3 は低級アルキレン基を示す。

10 Z は硫黄原子または酸素原子を示す。]

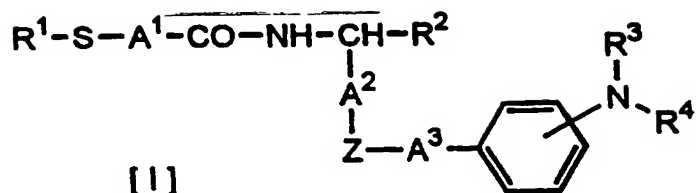
5. R^1 が水素原子、メチル基、ベンジル基またはベンゾイル基を、 R^2 がエチルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；またはメチルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を、 R^3 がメチル基またはエチル基を、 R^4 がメチル基またはエチル基を示し、 A^1 がメチレン基、メチルメチレン基、エチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、プロピルエチレン基、イソプロピルエチレン基、ベンジルエチレン基、フェネチルエチレン基、トリメチレン基またはメチルトリメチレン基を、 A^2 がメチレン基またはエチレン基を、 A^3 がメチレン基を示す請求項 4 記載の化合物およびその塩類。

15

20

6. 下記一般式 [I] で表される化合物およびその

25 塩類。



5 [式中、R¹ は水素原子を示す。

R² は低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を示す。

R³ は低級アルキル基を示す。

R⁴ は低級アルキル基を示す。

10 A¹ はフェニル基で置換されていてもよい低級アルキレン基を示す。

A² は低級アルキレン基を示す。

A³ は低級アルキレン基を示す。

Z は硫黄原子を示す。]

15

7. R² がエチルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を、R³ がメチル基またはエチル基を、R⁴ がメチル基またはエチル基を示し、A¹ がメチレン基、エチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、プロピルエチレン基、イソプロピルエチレン基またはフェネチルエチレン基を、A² がメチレン基を、A³ がメチレン基を示す請求項 6 記載の化合物およびその塩類。

8. R¹ が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基またはベンゾイル基を示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

9. R¹ が水素原子、メチル基、ベンジル基または

ベンゾイル基を示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

10. R^1 が水素原子を示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

5

11. R^2 が低級アルキルエステルもしくはフェニル低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；または低級アルキルアミンもしくはフェニル低級アルキルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

10

12. R^2 が低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；または低級アルキルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

15

13. R^2 がエチルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；またはメチルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

20

14. R^2 が低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

25

15. R^2 がエチルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

16. R^3 がメチル基またはエチル基を示す請求項 2
記載の化合物およびその塩類。

5 17. R^4 がメチル基またはエチル基を示す請求項 2
記載の化合物およびその塩類。

18. A^1 がフェニル基で置換されていてもよい低級
アルキレン基を示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

10

19. A^1 がメチレン基、メチルメチレン基、エチレ
ン基、プロピレン基、エチルエチレン基、プロピルエチレン
基、イソプロピルエチレン基、ベンジルエチレン基、フェネ
チルエチレン基、トリメチレン基またはメチルトリメチレン
15 基を示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

20. A^1 がメチレン基、エチレン基、プロピレン基、
エチルエチレン基、プロピルエチレン基、イソプロピルエチ
レン基またはフェネチルエチレン基を示す請求項 2 記載の化
20 合物およびその塩類。

21. Z が硫黄原子を示す請求項 2 記載の化合物およ
びその塩類。

25 22. R^1 が水素原子、低級アルキル基、フェニル低
級アルキル基またはベンゾイル基を、 R^2 が低級アルキルエ
ステルもしくはフェニル低級アルキルエステルに変換されて
いてもよいカルボキシル基；または低級アルキルアミンもし

くはフェニル低級アルキルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示す請求項2記載の化合物およびその塩類。

- 5 23. R^1 が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基またはベンゾイル基を、 R^2 が低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；または低級アルキルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示す請求項2記載の化合物およびその塩類。

10

24. R^1 が水素原子、メチル基、ベンジル基またはベンゾイル基を、 R^2 がエチルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；またはメチルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示す請求項2記載の化合物およびその塩類。

15

25. R^1 が水素原子を、 R^2 が低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を、Zが硫黄原子を示す請求項2記載の化合物およびその塩類。

20

26. R^1 が水素原子を、 R^2 がエチルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を、Zが硫黄原子を示す請求項2記載の化合物およびその塩類。

25

27. 3-[4-(N, N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ]-2-(3-メルカプト-2-メチルプロピオニルアミノ)プロピオン酸およびその塩類。

28. (2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルチオ] - 2 - [(2S) - 3 - メルカプト - 2 - メチルプロピオニルアミノ] プロピオン酸およびその塩類。

5

29. (2R) - 3 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルチオ] - 2 - [(2S) - 3 - メルカプト - 2 - プロピルプロピオニルアミノ] プロピオン酸およびその塩類。

10

30. 請求項1から請求項29記載の化合物またはその塩類を有効成分とする医薬組成物。

31. 請求項1から請求項29記載の化合物またはその塩類を有効成分とするロイコトリエンA₄阻害剤。

32. 請求項1から請求項29記載の化合物またはその塩類を有効成分とする炎症性疾患治療剤。

33. 請求項1から請求項29記載の化合物またはその塩類を有効成分とする抗リウマチ剤。

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00521

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁶ C07C323/59, 323/60, 327/32, A61K31/16, 31/19, 31/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁶ C07C323/50-323/63, 327/32, A61K31/16, 31/19, 31/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 2-776, A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), January 5, 1990 (05. 01. 90), Claim & EP, 326326, A1 & US, 5292926, A	1 - 33
A	JP, 2-503799, A (Schering Corp.), November 8, 1990 (08. 11. 90), Claim & EP, 322633, A1 & WO, 89/05796, A1 & US, 5061710, A	1 - 33

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 15, 1996 (15. 05. 96)

Date of mailing of the international search report

June 4, 1996 (04. 06. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁴ C 07 C 3 2 3 / 5 9、3 2 3 / 6 0、3 2 7 / 3 2、
A 6 1 K 3 1 / 1 6、3 1 / 1 9、3 1 / 2 2

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁴ C 0 7 C 3 2 3 / 5 0 - 3 2 3 / 6 3、3 2 7 / 3 2、
A 6 1 K 3 1 / 1 6、3 1 / 1 9、3 1 / 2 2

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 2-776, A (参天製薬株式会社) 5. 1月. 1990 (05. 01. 90), 特許請求の範囲 & E P, 3 2 6 3 2 6, A 1 & U S, 5 2 9 2 9 2 6, A	1-33
A	J P, 2-503799, A (シュERING・コーポレーション) 8. 11月. 1990 (08. 11. 90), 請求の範囲 & E P, 3 2 2 6 3 3, A 1 & W O, 8 9 / 0 5 7 9 6, A 1 & U S, 5 0 6 1 7 1 0, A	1-33

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 05. 96

国際調査報告の発送日

04.06.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

西川 和子

印

4H

7419

電話番号 03-3581-1101 内線 3444

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)